



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

**“ESTUDIO Y SÍNTESIS DE ALFA-CETOTIOAMIDAS  
EMPLEANDO ACETOFENONA, AZUFRE Y  
REGIOISÓMEROS DE LA METILPIPERIDINA”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Q U Í M I C A**

P R E S E N T A:

**GUADALUPE GARCÍA GONZÁLEZ**

ASESOR: DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO  
COASESOR: M. C. JOSÉ ERNESTO VALDEZ ROJAS



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

DEPARTAMENTO DE  
ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

"Estudio y síntesis de alfa-cetotioamidas empleando acetofenona,  
azufre y regioisómeros de la metilpiperidina"

que presenta la pasante: Guadalupe García González  
con número de cuenta: 40507790-4 para obtener el título de :  
Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 01 de Junio de 2010.

|                  |   |  |
|------------------|---|--|
| PRESIDENTE       | <u>Dr. José Guillermo Penieres Carrillo</u> |  |
| VOCAL            | <u>Dra. Olivia García Mellado</u>           |  |
| SECRETARIO       | <u>Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo</u>       |  |
| PRIMER SUPLENTE  | <u>MC. Bernardo Torres Francisco</u>        |  |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>MC. Eva Hernández Godínez</u>            |  |

---

Este trabajo de tesis se realizó en el laboratorio L-121 de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), bajo la asesoría del Dr. José Guillermo Penieres Carriillo y del M.C. José Ernesto Valdez Rojas.

Se agradece a la DGAPA-UNAM por el apoyo recibido en la realización de éste trabajo de tesis bajo el proyecto PAPIIT IN207208.

Se agradece al Técnico Académico Draucin Jiménez Cali del taller de soplado.

---

Dedicatorias

A las personas más importantes de mi vida, a mi familia, que siempre han estado a mi lado en las buenas y en las malas y sin las que no hubiera logrado cumplir este sueño que comenzó hace tantos años.

A mis papás por todo el cariño y apoyo que me han brindado, por todos los sacrificios que hicieron para que yo pudiera lograr el sueño de terminar mi carrera.

A mis hermanos Héctor, Paco y Sandy que han estado a mi lado y me han apoyado y aguantado durante tantos años, no los cambiaría por nadie son lo máximo.

A mis abuelitos Amalia y Carmelo<sup>†</sup> por confiar siempre en mi y darme todo su apoyo y cariño.

A las mejores amigas que pude conocer Gaby y Citlali a las cuales quiero y admiro y de las cuales he aprendido mucho y me he dado cuenta lo difícil que es encontrar una amistad como la suya.

## Agradecimientos

A Dios por haberme dado la oportunidad de lograr uno de mis grandes sueños, porque durante este camino que recorrí para conseguirlo me puso obstáculos, que me han hecho crecer y ser mejor cada día y hacerme valorar lo que tengo y darle la importancia a lo que realmente es fundamental en la vida.

A mi familia por estar conmigo siempre.

A la UNAM, por la formación que me brindó y lo mucho que logré aprender.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, mi querida facultad en la cual aprendí y crecí tanto y me dio la oportunidad de conocer excelentes profesores que influyeron en mi formación.

Al Dr. Guillermo Penieres y al M.C. Ernesto Valdez, por darme la oportunidad de trabajar con ellos y todas sus enseñanzas.

A los sinodales

Dra. Olivia García Mellado

Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo

M.C. Bernardo Torres Francisco

M.C. Eva Hernández Godínez.

Por el tiempo brindado a la revisión de mi trabajo y las observaciones que realizaron para mejorarlo.

A los todos mis compañeros de laboratorio L-121 por compartir tanto tiempo juntos y aprender de ustedes.

A la mejor generación de Químicos (Q32), llena de chavos trabajadores y en donde conocí gente super importante en mi vida y a los cuales nunca olvidaré.

A todas las personas que conocí durante mi vida y que han hecho posible lograr esta meta que me propuse.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>GLOSARIO</b> .....   | i  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....                                     | 1  |
| <b>CAPÍTULO I. GENERALIDADES</b>                              |    |
| 1.1 Definición de arcilla.....                                | 3  |
| 1.2 Origen de las arcillas.....                               | 3  |
| 1.3 Bentonita.....  | 4  |
| 1.3.1 Composición química.....                                | 5  |
| 1.3.2 Estructura química.....                                 | 6  |
| 1.4 Acidez de la bentonita.....                               | 7  |
| 1.5 Aplicaciones de la bentonita en reacciones orgánicas..... | 8  |
| 1.6 Espectro electromagnético.....                            | 10 |
| 1.7 Infrarrojo.....   | 11 |
| 1.7.1 Aplicaciones de la energía de infrarrojo.....           | 12 |
| 1.8 Piperidina y metilpiperidinas.....                        | 14 |
| <b>CAPÍTULO II. ANTECEDENTES</b>                              |    |
| 2.1 Alfa-cetotioamidas.....                                   | 18 |
| 2.2 Reacción de Willgerodt-Kindler.....                       | 19 |
| 2.3 Síntesis de alfa-cetotioamidas.....                       | 23 |
| <b>HIPÓTESIS</b> .....  | 25 |

**OBJETIVOS**

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Objetivo general .....       | 26 |
| Objetivos particulares ..... | 26 |

**CAPÍTULO III. PARTE EXPERIMENTAL**

|  |    |
|--|----|
| 3.1 Reactivos, material y equipo ..... | 27 |
| 3.2 Metodología experimental .....     | 28 |

**CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Resultados .....             | 30 |
| Análisis de resultados ..... | 40 |

**CONCLUSIONES .....** 76**PERSPECTIVAS .....** 77**REFERENCIAS .....** 78



## GLOSARIO

|                        |   |
|------------------------|---|
| ↕                      | Reflujo   |
| $\mu\text{m}$          | Micrómetro  |
| $\delta$               | Desplazamiento químico  |
| BET                    | Brunauer-Emmett-Teller  |
| $^{\circ}\text{C}$     | Grados centígrados  |
| <i>ccf</i>             | Cromatografía en capa fina  |
| $\text{CDCl}_3$        | Cloroformo deuterado  |
| $\text{cm}^{-1}$       | Centímetros a la menos uno  |
| $\text{cm}^3/\text{g}$ | Centímetro cúbico sobre gramo   |
| d                      | Doblete   |
| DEPT                   | Incremento de la señal sin distorsión por transferencia de polarización (Distortionless Enhancement of Polarization Transfer) |
| EMIE                   | Espectrometría de masas por impacto electrónico   |
| g                      | Gramo   |
| g/mL                   | Gramo sobre mililitro   |
| g/mol                  | Gramo sobre mol   |
| Hz                     | Hertz   |
| IR                     | Irradiación infrarroja  |
| J                      | Constante de acoplamiento   |
| Kb                     | Constante de hidrólisis de la base  |
| Km                     | Kilómetro   |
| kV                     | Kilovoltio  |
| LDA                    | Diisopropilamiduro de litio (Lithium diisopropylamide)  |

---

|                     |  |
|---------------------|--|
| m                   | Multiplete   |
| M <sup>+</sup>      | Ión molecular  |
| m/z                 | Relación masa/carga                                      |
| m <sup>2</sup> /g   | Metro cuadrado sobre gramo                               |
| MHz                 | Megahertz  |
| mL                  | Mililitro  |
| MO                  | Microondas   |
| nm                  | Nanómetro  |
| pKb                 | Menos logaritmo de la constante de hidrólisis de la base |
| ppm                 | Partes por millón  |
| RL                  | Reactivo de Lawesson                                     |
| RMN <sup>13</sup> C | Resonancia magnética nuclear de carbono trece            |
| RMN <sup>1</sup> H  | Resonancia magnética nuclear protónica                   |
| s                   | Singulete  |
| SIAL                | Silicio y aluminio                                       |
| SIMA                | Silicio y magnesio                                       |
| t                   | Triplete   |
| TAFF                | Tonsil Actisil FF  |
| THF                 | Tetrahidrofurano   |
| TMS                 | Tetrametilsilano   |
| TOE                 | Tonsil Optimum Extra                                     |
| TOT                 | Estructura tetraédica-octaédrica-tetraédrica             |
| UV                  | Ultravioleta   |
| V                   | Voltio   |
| W                   | Watt (Vatio)   |

---

# INTRODUCCIÓN

---

## INTRODUCCIÓN

La química ha sido y es una fuente de bienestar y comodidad para el ser humano, pues a través de ella se da origen a diversos productos que simplifican y hacen más agradable la vida, sin embargo, la industria química resulta ser una de las principales responsables de contaminar el planeta. Como consecuencia ha resultado el surgimiento de un nuevo enfoque que tiene como objetivo prevenir o minimizar el daño al ecosistema desde el principio de un trabajo experimental, dando origen a un nuevo protocolo que se conoce como Química Verde.

La Química Verde es el diseño de procesos y productos que reduce o elimina el impacto negativo hacia el medio ambiente y por ende al ser humano<sup>1</sup>. En el presente trabajo se presenta la síntesis de cuatro alfa-cetotioamidas empleando una arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción (en ausencia de disolventes), además de utilizar como fuente alterna de activación la energía de infrarrojo.

La síntesis de las alfa-cetotioamidas se llevó a cabo mediante una modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler, la cual da como resultado originalmente a la síntesis de tioamidas. Las tioamidas constituyen un grupo de compuestos con diversas aplicaciones, algunas tioamidas poseen actividad biológica, otras se utilizan como agentes de vulcanización, como aditivos en aceites lubricantes y grasas, así como ligantes en química de coordinación. Muchos estudios informan sobre la funcionalización de las tioamidas y su uso en síntesis orgánica, incluyendo reacciones de heterociclización regio- y estereoselectivas.<sup>2</sup>

Por otro lado, las alfa-cetotioamidas poseen importantes aplicaciones como agentes herbicidas<sup>3</sup> y en el campo de la medicina se emplean en el tratamiento de ciertos desórdenes neurológicos y neuropsiquiátricos como la esquizofrenia<sup>4</sup>, además de emplearse como intermediarios en Química Orgánica<sup>5</sup>. Cabe destacar que existe limitada información sobre la síntesis de este tipo de compuestos.

En este trabajo de tesis se informa de los resultados obtenidos de una serie de reacciones entre acetofenona y azufre elemental con cuatro diferentes piperidinas (piperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina y 4-metilpiperidina), bajo las condiciones experimentales antes descritas, dando como resultado la síntesis de alfa-cetotioamidas. Los rendimientos obtenidos van del 20-67%, dependiendo de la piperidina utilizada.

Cabe señalar que se realizó la caracterización de las moléculas obtenidas por medio de resonancia magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como por espectrometría de masas de impacto electrónico (EMIE).

---

# CAPÍTULO I

## GENERALIDADES

---

## GENERALIDADES

### 1.1 Definición de arcilla

La palabra arcilla tiene su origen del latín “argilla”, y ésta a su vez del griego “argos” o “argilos”, que significa blanco, por el color del material utilizado en la cerámica.<sup>6</sup>

Las arcillas son sedimentos o depósitos minerales que tienen propiedades plásticas al estar húmedos. Consisten en materiales granulosos muy finos formados por silicatos de aluminio hidratados, cuyo tamaño de partícula es menor de 4 micras. Se entiende por sedimentos a aquellos minerales naturales que se han depositado en los lechos de lagos y mares por la acción de arrastre de los ríos.<sup>7,8</sup>

Las arcillas han sido de interés y uso por el hombre desde tiempos remotos, ya que se trata de un material tradicionalmente ligado a la arquitectura y la cerámica, debido a que presenta plasticidad (que es la capacidad de deformación que muestran las arcillas húmedas cuando se les aplica cierta presión y conservan su nueva forma cuando pierden la humedad).

Por otro lado, las arcillas presentan diferentes estructuras físicas y químicas y se les han encontrado una gran variedad de aplicaciones industriales, ya sea para la fabricación de porcelana, lozas, ladrillos, como clarificante, absorbente, catalizador en oxidaciones, elaboración de aislantes, intercambio iónico, retención de nutrientes catiónicos y aniónicos en suelos, y en la alimentación de aves para estimular el desarrollo de la cáscara de huevo, entre otras.<sup>9</sup>

### 1.2 Origen de las arcillas

Se menciona en la definición precedente que las arcillas son silicoaluminatos hidratados, es decir, que desde el punto de vista químico está compuesta de silicio (Si),

aluminio (Al), oxígeno (O) e hidrógeno (H). A continuación se hablará del origen de los silicatos.

La estructura interna de la Tierra, está formada por capas que tienen una composición más o menos definida; así, hacia el interior de la superficie encontramos la capa llamada SIAL, situada entre los 40 y 100 km de profundidad, que es rica en sílice ( $\text{SiO}_2$ ) y aluminio, es de tipo ácido y con una densidad media de 2.7 g/mL. Más hacia el interior se encuentra la capa denominada SIMA, rica en hierro y magnesio, pero con algunas porciones de sílice, aluminio y otros elementos, de carácter básico, más caliente y fluida que la capa SIAL.

La capa SIMA es considerada la madre directa de todas las formaciones minerales que afloraron a la superficie. Es decir, que es muy probable que las primeras rocas superficiales se hayan formado por el enfriamiento y cristalización posterior de las corrientes de magma provenientes de la capa SIMA, acarreadas por las erupciones volcánicas y enfriadas en la superficie, dando origen a las rocas básicas como los basaltos. En cambio, la afloración del material fundido proveniente de la capa SIAL, a través de las hendiduras y fallas, originó la formación de las rocas ígneas de carácter ácido, los granitos.

La acción de los vapores y de los gases calientes sobre las primeras rocas condujo a su alteración y a la consecuente formación de mezclas finas de minerales. Estas últimas permanecieron en forma de residuos o bien fueron transportadas y depositadas en los lechos de los ríos y en los fondos marinos.

El arrastre y depósito de esas mezclas finas pudo efectuarse por vía fluvial, es decir, por acción de los ríos o bien por medio de los glaciares y los vientos. El resultado fue su depósito en los lechos lacustres y marinos, lo cual produjo los yacimientos más importantes.<sup>7</sup>

### **1.3 Bentonita**

Actualmente, la bentonita o arcilla bentonítica, se define como todo aquel suelo arcilloso que contiene más del 50% de minerales del grupo de la montmorillonita en su



composición, encontrándose otros minerales arcillosos en menor proporción, tales como illita, beidelita, caolinita, entre otros.<sup>10</sup>

Los principales yacimientos de arcilla bentonítica se encuentran localizados en regiones áridas. En el caso de México, éste cuenta con yacimientos ricos de este tipo de arcilla principalmente en los estados petroleros de la cuenca del sureste en Chiapas, Campeche, Tabasco, así como en los estados de Durango, Puebla y Tlaxcala.

### 1.3.1 Composición química

En general la composición de las arcillas se presenta como el contenido de óxidos en diferentes porcentajes, dependiendo del lugar en donde sean extraídas, presentan diferencias en su composición, área superficial, tamaño y volumen de poro.

Actualmente, algunas bentonitas mexicanas son distribuidas por Tonsil Mexicana S.A. de C.V., una de ellas comercializada con el nombre de Tonsil Actisil FF (TAFF), la cual sustituyó al Tonsil Optimum Extra (TOE), utilizada en los primeros años de experimentación en síntesis orgánica.<sup>11,12</sup> A continuación se presenta la composición química de la arcilla TAFF (Tabla 1).

**Tabla 1. Composición química de la bentonita (TAFF Tonsil Actisil FF)**

| <b>Componente</b>              | <b>% de componente en TAFF<sup>13</sup></b> |
|--------------------------------|---|
| SiO <sub>2</sub>               | 63.49                                       |
| Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 12.70                                       |
| MgO                            | 3.14  |
| Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 4.93  |
| CaO                            | 4.53  |
| K <sub>2</sub> O               | 3.16  |
| TiO <sub>2</sub>               | 0.59  |
| H <sub>2</sub> O               | 9.48  |

La arcilla TAFF posee un área superficial específica de  $161.074 \text{ m}^2/\text{g}$  (BET  $\text{N}_2$ ), un volumen de poro de  $0.3535 \text{ cm}^3/\text{g}$  y un tamaño de partícula de 325 mallas.

### 1.3.2 Estructura química

La montmorillonita está constituida por láminas tipo 2:1 (o también llamada tetraédrica-octaédrica-tetraédrica, "TOT"), es decir, se encuentran unidas dos capas u hojas tetraédricas externas y una capa octaédrica interna, existiendo un espacio entre cada lámina, el cual se denomina espacio basal, espacio interlaminar, espacio intercanal o canal (Figura 1).<sup>14</sup>

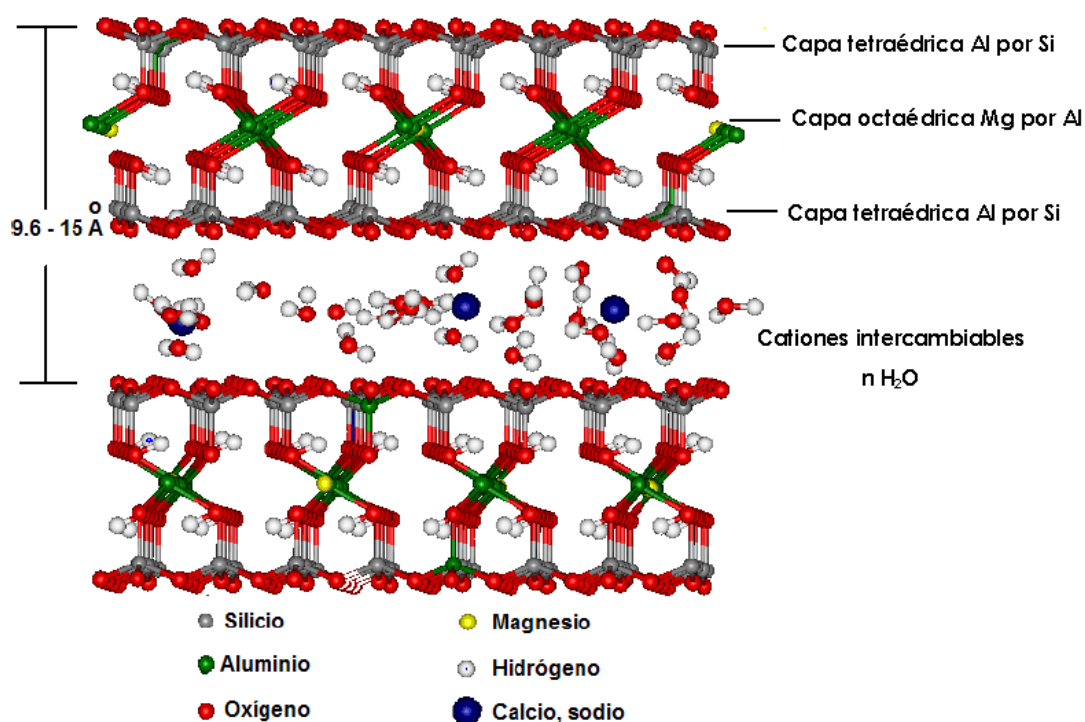


Figura 1. Estructura de la montmorillonita<sup>15</sup>

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de  $\text{SiO}_4$  unidos por tres vértices a manera de formar anillos hexagonales. La unidad octaédrica es también un arreglo, pero en este caso de octaedros de  $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$ . Ambas unidades presentan un átomo central. Las primeras tienen silicio y las segundas aluminio (Figura 2). Es así como 9 capas de esta naturaleza forman un cristal de la arcilla.

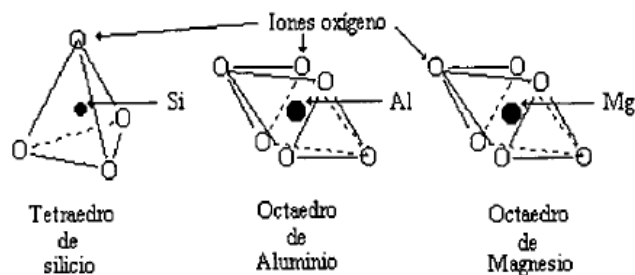


Figura 2. Unidad tetraédrica y octaédrica de la montmorillonita

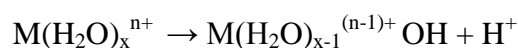
Así, en una unidad estructural, formada por 20 átomos de oxígeno y 4 grupos hidroxilo, existen 8 sitios tetraédricos y 6 octaédricos.<sup>16</sup>

Para el caso de la bentonita, se ha probado que el silicio de las estructuras externas puede ser reemplazado por aluminio y raramente por hierro, y que también el aluminio de la unidad interna puede ser reemplazado por otros átomos, como hierro, magnesio o litio. A este proceso de cambios de los átomos originales por otros de menor valencia se le conoce como *Sustitución Isomórfica*, lo que origina la formación de una carga negativa neta, la cual es compensada por iones calcio, sodio, potasio e hidronio, generalmente, y que se ubican preferentemente en los espacios intercapa. De esta manera, es entendible que estos iones puedan ser intercambiados si el mineral es expuesto a soluciones en otro tipo de cationes.

#### 1.4 Acidez de la bentonita

Los sólidos inorgánicos, tales como las arcillas, han sido empleados como soporte de reactivos y/o catalizadores en reacciones orgánicas<sup>17</sup>, ya que en la superficie o interior poroso presentan sitios ácidos de Brönsted-Löwry y de Lewis.

Los cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{Mg}^{+2}$  pueden polarizar las moléculas de agua que se hayan coordinadas a ellos e inducir la disociación produciendo acidez.<sup>18</sup> Como se puede observar en la siguiente ecuación:



El protón liberado de las moléculas de agua se dirige al espacio intercapa; de esta manera la disociación del agua hace que la arcilla se comporte como un ácido de Brønsted-Löwry. La concentración de  $H^+$  depende de la naturaleza del catión intercambiable. Se ha encontrado que se incrementa la acidez conforme aumenta la relación carga/radio de los cationes  $Al^{+3}, Mg^{+2} > Co^{+2} > Li^+ > Na^+ > K^+$ , ya que estarán más hidratados y, por lo tanto, será un ácido más fuerte.

Los sitios de acidez de Lewis en la arcilla se pueden encontrar en los cationes metálicos estructuralmente expuestos y capaces de aceptar electrones de un ligante, aunque también los cationes metálicos intercambiables pueden funcionar como ácidos de Lewis. En este caso, las moléculas de agua son un factor que afecta la acidez de Lewis, ya que solvatan o están coordinadas con aceptores potenciales de electrones, de tal manera que si una arcilla puede actuar como ácido de Lewis para una molécula de agua, ésta puede ser removida para dejar esos sitios disponibles.<sup>13</sup>

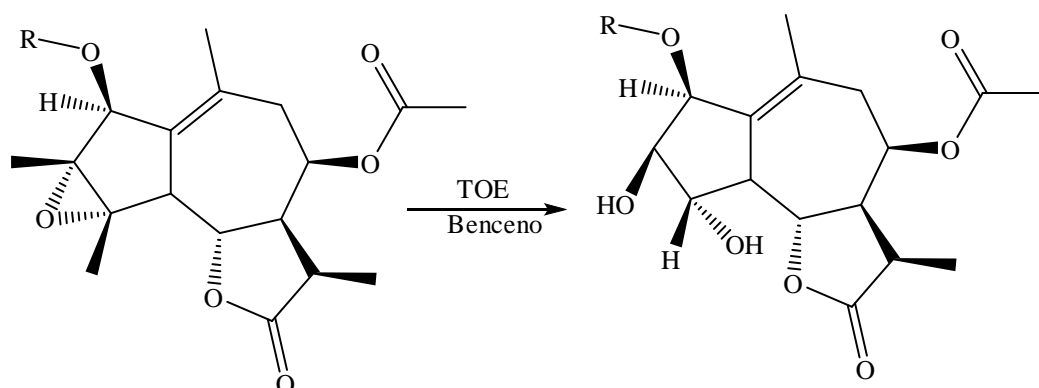
### **1.5 Aplicaciones de la bentonita en reacciones orgánicas**

La bentonita tiene como principales aplicaciones el uso como catalizador o como soporte de variados reactivos inorgánicos, se emplea como agente decolorante en la industria de los aceites, así como en los pozos petroleros como lodo de perforación.

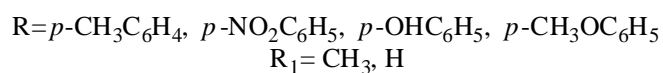
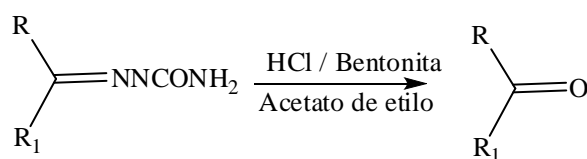
El empleo de la bentonita como catalizador, medio de reacción (en ausencia de disolventes) y/o soporte de reactivos en reacciones orgánicas muestra ciertas ventajas tales como: la seguridad y facilidad en su manejo, no es tóxico, no es corrosivo y tiene bajo costo.

A continuación se presentan algunos trabajos donde se emplea la bentonita como catalizador, medio de reacción (en ausencia de disolventes) y/o soporte de reacción.

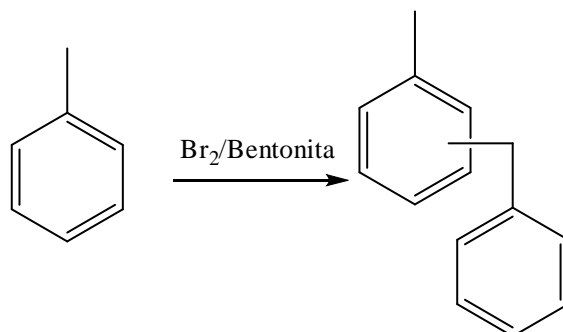
∞ Apertura del epóxido de la *Stevia serrata* Robinson transformando en forma esterespecífica en el diol *trans*.<sup>19</sup>



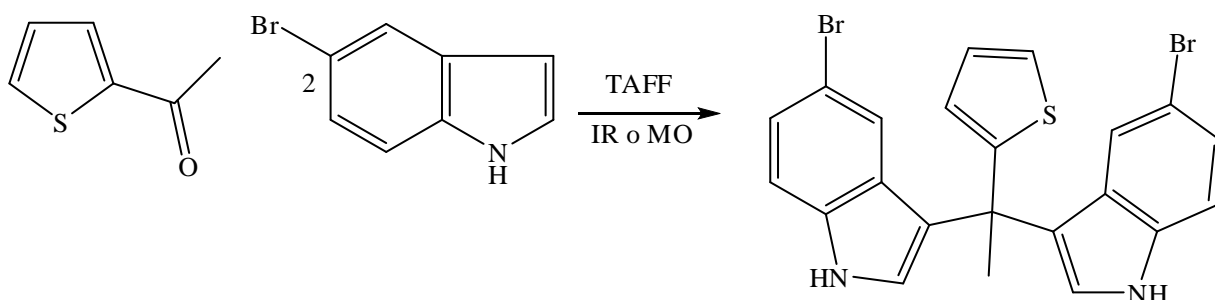
∞ Regeneración de compuestos carbonílicos. Donde a partir de semicarbazonas se producen aldehídos y cetonas.<sup>20</sup>



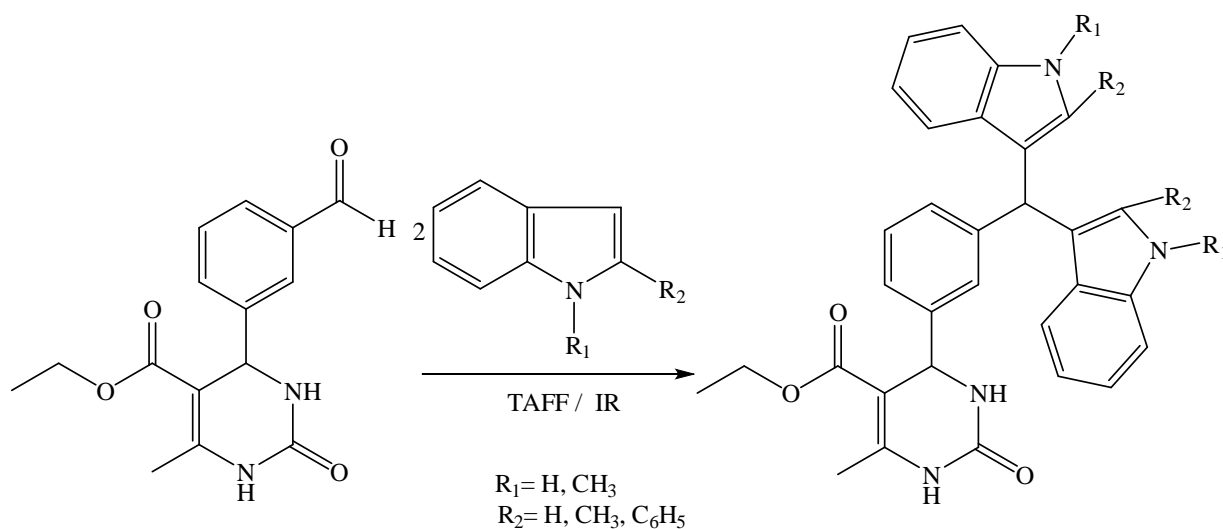
∞ Producción de difenilmetanos a partir de tolueno con un sistema de bromo/bentonita.<sup>21</sup>



∞ Estudio de la reacción del 2-acetilthiopheno con 5-bromoindol en medio heterogéneo y en ausencia de disolvente.<sup>22</sup>



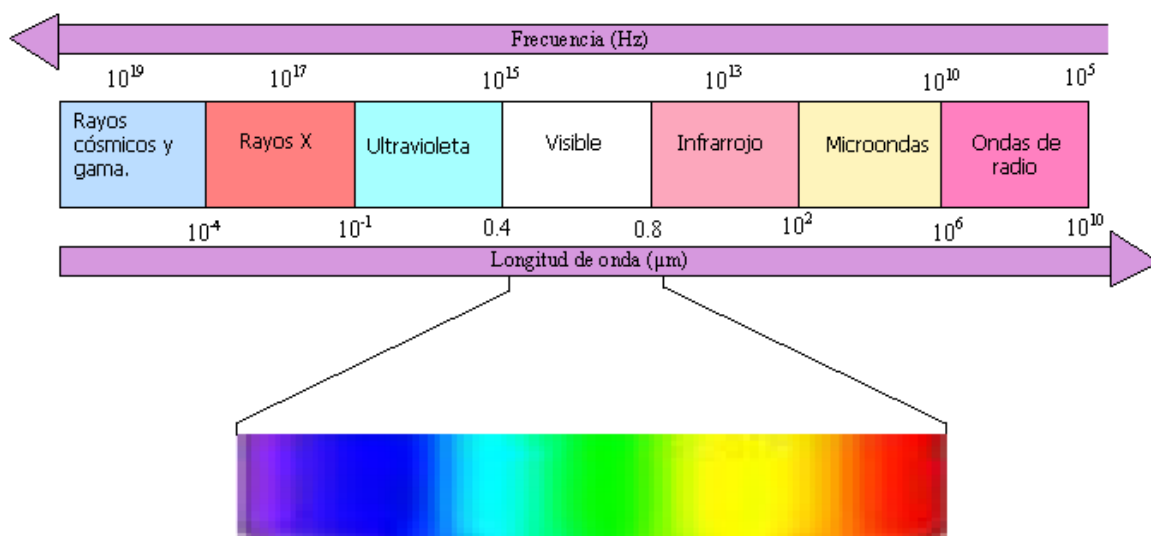
∞ Síntesis en fase heterogénea de compuestos con doble sistema heterocíclico de interés biológico.<sup>23</sup>



## 1.6 Espectro electromagnético

Las ondas electromagnéticas cubren una amplia gama de frecuencias o longitudes de onda y pueden clasificarse según su principal fuente. La clasificación no tiene límites precisos, ya que fuentes diferentes pueden producir ondas en intervalos de frecuencia superpuestos parcialmente.<sup>24</sup>

La radiación electromagnética se puede ordenar en un espectro que se extiende desde ondas de frecuencias muy elevadas hasta frecuencias muy bajas. Por orden decreciente de frecuencias, el espectro electromagnético está compuesto por rayos gamma, rayos X, radiación ultravioleta, luz visible, rayos infrarrojos, microondas y ondas de radio.<sup>25</sup>



**Figura 3. Espectro electromagnético**

### 1.7 Infrarrojo

El término infrarrojo, se refiere a la parte del espectro electromagnético que abarca desde los valores del extremo rojo de la región visible y hasta la región de las microondas. Esta región incluye longitudes de onda comprendidas entre 0.7-500  $\mu\text{m}$ , equivalente a un número de onda entre 14000 y 20  $\text{cm}^{-1}$ .

El intervalo del infrarrojo está dividido en tres regiones:

- ☞ Cercano (13300 - 4000  $\text{cm}^{-1}$  de frecuencia y 0.75 – 2.5  $\mu\text{m}$  de longitud de onda).
- ☞ Mediano (4000 -200  $\text{cm}^{-1}$  y 2.5 – 25  $\mu\text{m}$ ).
- ☞ Lejano (200 - 10  $\text{cm}^{-1}$  y 25 – 500  $\mu\text{m}$ ).

Una de las propiedades que caracterizan a la luz infrarroja es la generación de calor, es decir, a esta región del espectro electromagnético se le suele definir también como la zona más allá de la luz roja, cuyas ondas son invisibles pero cálidas.<sup>26</sup>

La absorción de radiación infrarroja se limita a gran parte de las especies moleculares en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotatorios.<sup>27</sup> Para que una molécula pueda absorber este tipo de radiación, debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento vibratorio y rotacional.

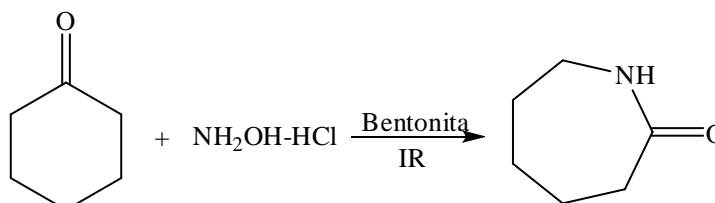
La rotación de las moléculas no simétricas alrededor de sus centros de masa, produce una fluctuación bipolar periódica, haciendo posible su interacción con la radiación.

En este sentido, la rotación molecular y la vibración de estructuras cristalinas usualmente ocurren a longitudes de onda grandes. Además, se sabe que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo, puede producir la ruptura de enlaces químicos.<sup>28</sup>

### 1.7.1 Aplicaciones de la radiación infrarroja

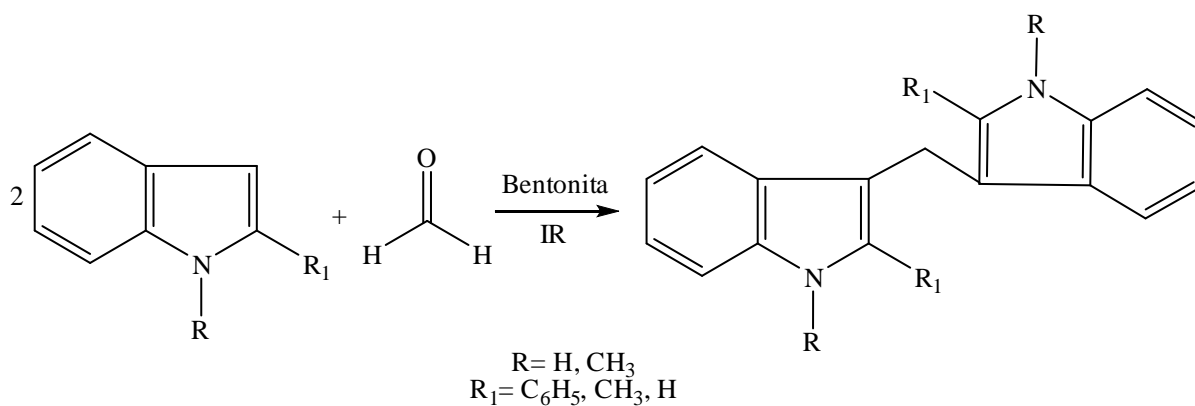
A continuación se presentan algunos trabajos publicados donde se emplea energía de infrarrojo como fuente de energía.

∞ Síntesis de  $\epsilon$ -Caprolactamas.<sup>29</sup>

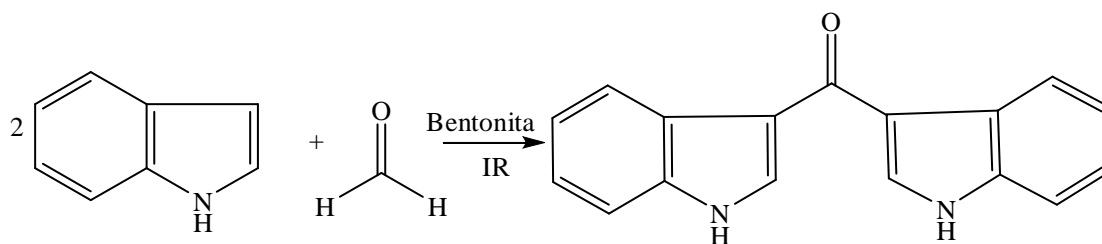




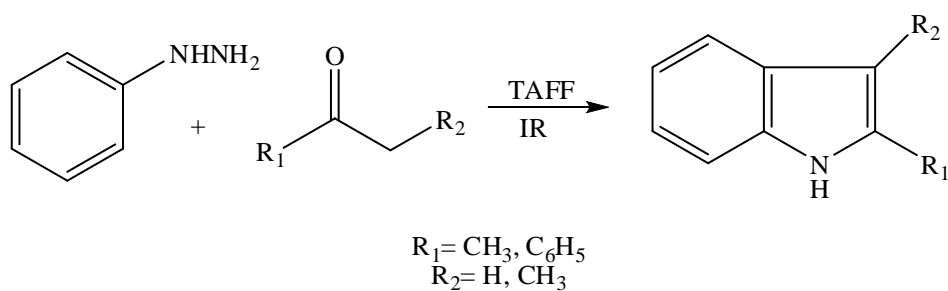
∞ Síntesis de bisindoles.<sup>30</sup>



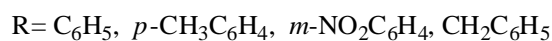
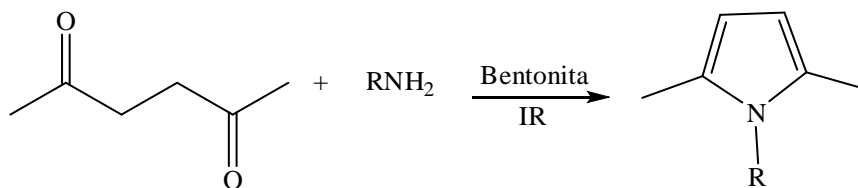
∞ Síntesis de 3,3'-diindolilmetano.<sup>31</sup>



∞ Síntesis de índoles mediante una modificación al método de Fisher.<sup>32</sup>



∞ Síntesis de 2,5-dimetilpirroles N-sustituidos en fase heterogénea.<sup>33</sup>



Otros trabajos reportados son la condensación de Knoevenagel entre aldehídos aromáticos y malonato de dietilo<sup>34</sup> y síntesis de nitrilos a partir de aldehídos aromáticos<sup>35</sup>.

### 1.8 Piperidina y metilpiperidinas

La piperidina (hexahidropiridina) es una amina cíclica de seis miembros con un átomo de nitrógeno en el anillo (Figura 4).

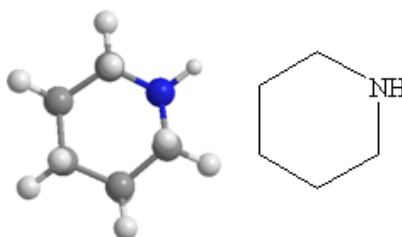
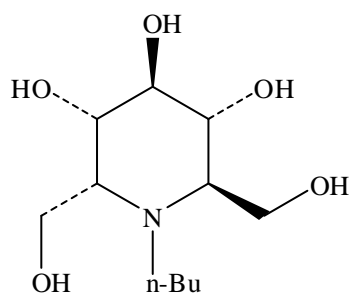


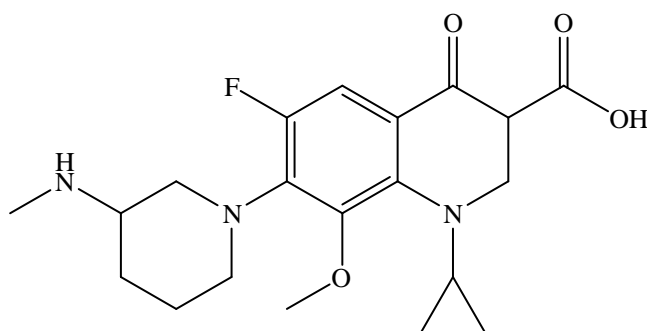
Figura 4. Estructura de la piperidina

El sistema heterocíclico de piperidina se encuentra presente en una gran variedad de productos naturales fundamentalmente alcaloides y exhibe un amplio espectro de actividad biológica. Por ejemplo, el derivado de nojirimicina (Figura 5) aislado de *Aglaonema treubii*, posee actividad inhibitoria sobre la enzima β-glucosidasa.<sup>36</sup>



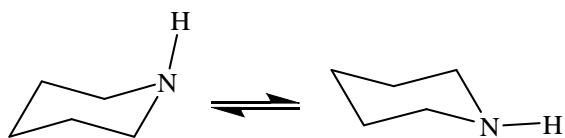
**Figura 5. Estructura del derivado de nojirimicina**

Por otro lado, los compuestos sintéticos que incluyen en su estructura a la piperidina también muestran actividad biológica importante, tal como el caso del derivado de piperidinilquinolona (Figura 6), un agente antibacteriano.<sup>37</sup>



**Figura 6. Estructura del derivado de piperidinilquinolona**

El sistema heterocíclico de piperidina puede aproximarse en su comportamiento al del ciclohexano, del cual la conformación más estable es la de “silla”, presentando posibilidades conformacionales de mayor energía (como la conformación tipo “bote”). La introducción de un átomo de nitrógeno al anillo, no cambia este comportamiento de manera fundamental. En la conformación de “silla” de la piperidina, existe una ligera distorsión alrededor del nitrógeno que se compensa por una ligera disminución del ángulo correspondiente en la posición opuesta, debido a las diferencias en la longitudes de enlace C-N y el ángulo de enlace C-N-C (Figura 7).<sup>38</sup>

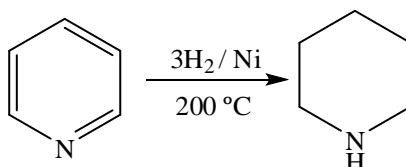


**Figura 7. Conformación de silla de la piperidina**

La piperidina y las metilpiperidinas presentan ciertas propiedades físicas y químicas que aparecen a continuación.

La piperidina es un líquido incoloro de olor amoniacal parecido al de las aminas alifáticas de un peso molecular semejante. Es miscible en agua, etanol y éter. Sus propiedades químicas son las de una amina secundaria ( $K_b = 1.6 \times 10^{-3}$  o  $pK_b = 2.79$ ); es una base mucho más fuerte que el amoniaco o la piridina.

La piperidina se encuentra en pequeñas cantidades en la pimienta negra. Pero la mayor producción de la piperidina es por la reducción de la piridina empleando níquel como catalizador y una temperatura de  $200\text{ }^\circ\text{C}$  (Figura 8).



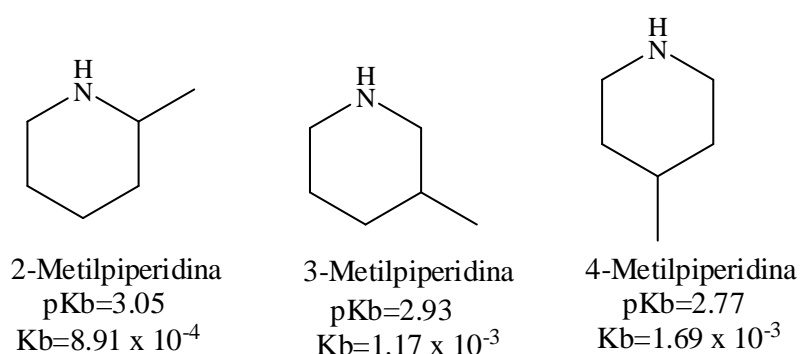
**Figura 8. Síntesis de piperidina a partir de piridina**

El anillo de piperidina no sustituido es difícil de romper por oxidación, como no sea con permanganato de potasio; pero los anillos sustituidos se rompen con más facilidad.

La piperidina forma sales, como el clorhidrato, el nitrato y el picrato, y derivados por sustitución en el anillo, análogos a los derivados de la piridina.

Los homólogos de la piperidina se obtienen por reducción de los correspondientes homólogos de la piridina en disolución ácida e incluyen las pipercolinas (metilpiperidinas) y las lupetidinas (dimetilpiperidinas).<sup>39</sup>

Las metilpiperidinas al igual que la piperidina son aminas secundarias que muestran diferente  $pK_b$ , siendo la base más fuerte la 4-metilpiperidina, y la más débil la 2-metilpiperidina (Figura 9).



**Figura 9. Basicidad de las metilpiperidinas**

En Tabla 2, se presenta un resumen de las propiedades físicas de la piperidina y los regioisómeros de la metilpiperidina.

**Tabla 2. Propiedades físicas de la piperidina y metilpiperidinas**

| Nombre                   | Piperidina | 2-Metilpiperidina | 3-Metilpiperidina | 4-Metilpiperidina |
|--------------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Punto de fusión (°C)     | -13        | -4                | -24               | 4-5               |
| Punto de Ebullición (°C) | 106        | 118               | 123-126           | 124               |
| Densidad (g/mL)          | 0.862      | 0.844             | 0.845             | 0.838             |

---

CAPÍTULO II  
ANTECEDENTES

---

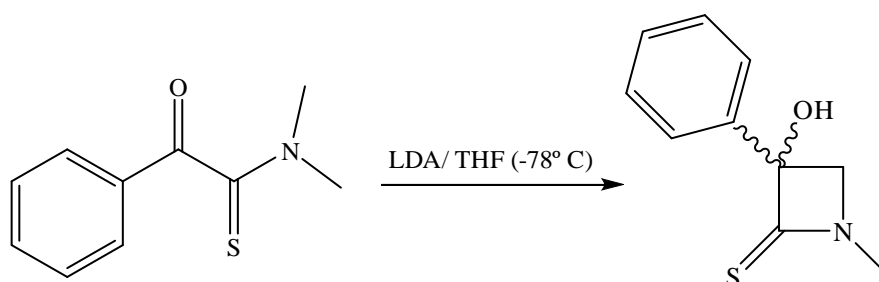
## ANTECEDENTES

## 2.1 Alfa-cetotioamidas.

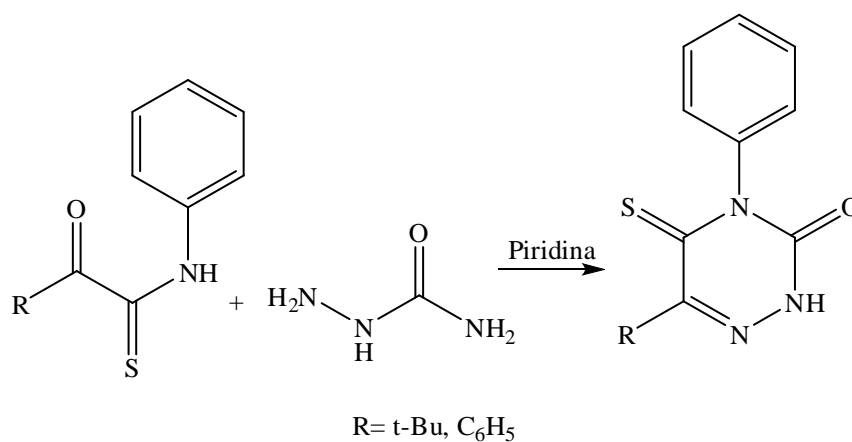
Las alfa-cetotioamidas constituyen un grupo de compuestos cuyas principales aplicaciones son como intermediarios en Química Orgánica, como agentes herbicidas <sup>3</sup> y tiene aplicaciones en el campo de la medicina <sup>4</sup>.

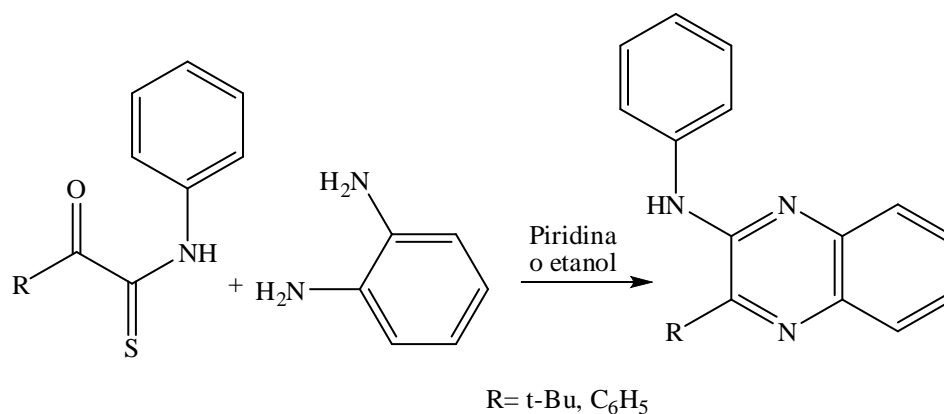
A continuación se presentan algunos ejemplos del uso de alfa-cetotioamidas como intermediario en Química Orgánica.

∞ Síntesis de β-tiolactamas empleando diisopropilamiduuro de litio (LDA).<sup>5</sup>



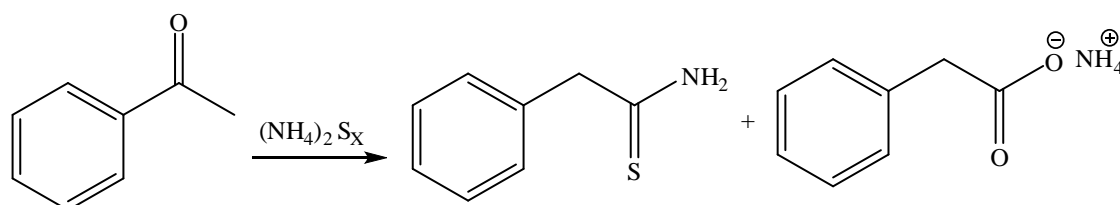
∞ Síntesis de compuestos heterocíclicos.<sup>40</sup>





## 2.2 Reacción de Willgerodt-Kindler

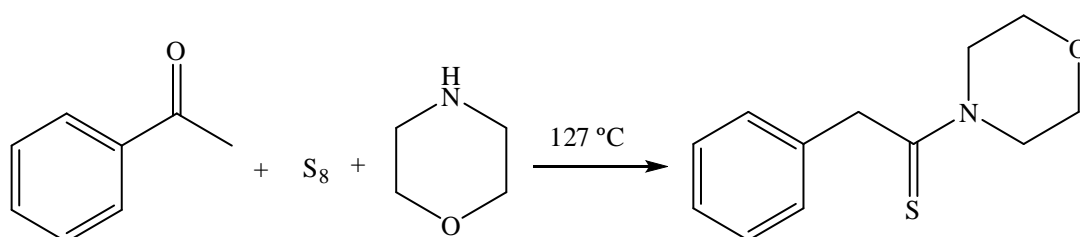
La síntesis de alfa-cetotioamidas tiene como primer antecedente a la síntesis de tioamidas mediante la reacción de Willgerodt (1887) en donde una arilalquilcetona es convertida en tioamida y/o la sal de amonio del ácido, por calentamiento con polisulfuro de amonio (Figura 10). En la tioamida el grupo tiocarbonilo está siempre al final de la cadena alquímica.<sup>41</sup>



**Figura 10. Reacción de Willgerodt**

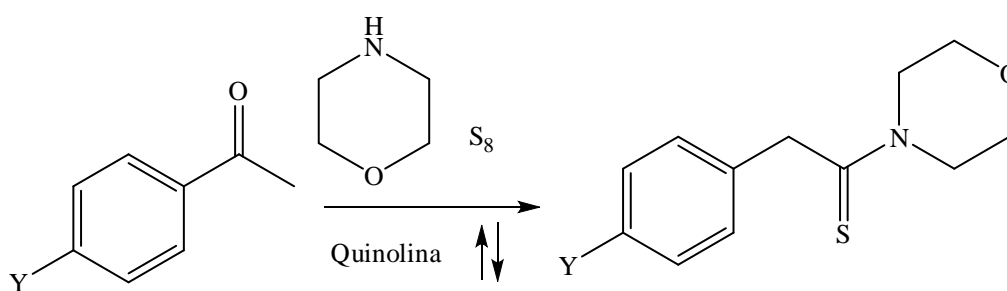


La reacción anterior fue modificada por Kindler (1923), pues en este caso los reactivos fueron azufre y una amina primaria o secundaria (o amoníaco), además de la arilalquilcetona, por lo que a ésta se le conoce como reacción de Willgerodt-Kindler. Cuando la arilalquilcetona es calentada con el azufre y la morfolina como amina (por lo general se obtienen buenos resultados con ésta) el producto obtenido es una tiomorfolida (Figura 11), teniendo el mismo número de átomos de carbono, en donde el grupo carbonilo original es reducido a un grupo metileno.<sup>42</sup>



**Figura 11. Reacción de Willgerodt-Kindler**

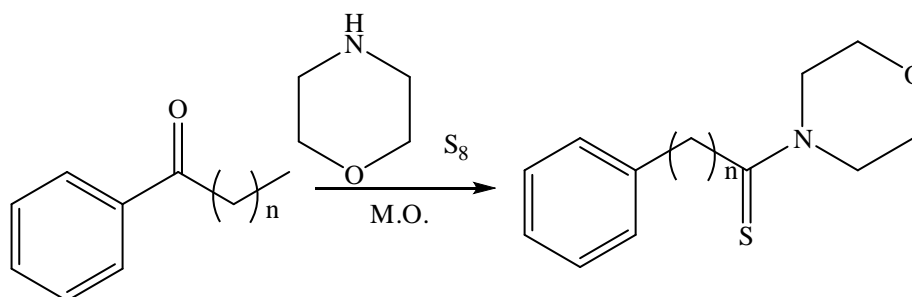
Carlson y colaboradores (1986) reportaron la síntesis de tioamidas empleando diferentes acetofenonas *para* sustituidas, así como también azufre elemental, morfolina y como disolvente quinolina, las reacciones se llevaron a cabo utilizando calentamiento térmico, obteniendo rendimientos del 86-95% con un tiempo de reacción de 2 horas (Figura 12).<sup>43</sup>



Y = CH<sub>3</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, CH<sub>3</sub>, H, Cl, Br, F, O<sub>2</sub>N, NC

**Figura 12. Síntesis de tioamidas empleando energía térmica**

Masoud Nooshabadi y colaboradores (1999) lograron la síntesis de tiorfolidas usando como energía de activación energía de microondas, para llevar a cabo la reacción se irradió la mezcla de reacción empleando un horno de microondas doméstico, teniendo rendimientos de 40-81%, con un tiempo de reacción de 3.5-6 minutos (Figura 13).<sup>43</sup>



**Figura 13. Síntesis de tiorfolidas empleando radiación de microondas**

A continuación se presenta el mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de tioamidas (Figura 14).

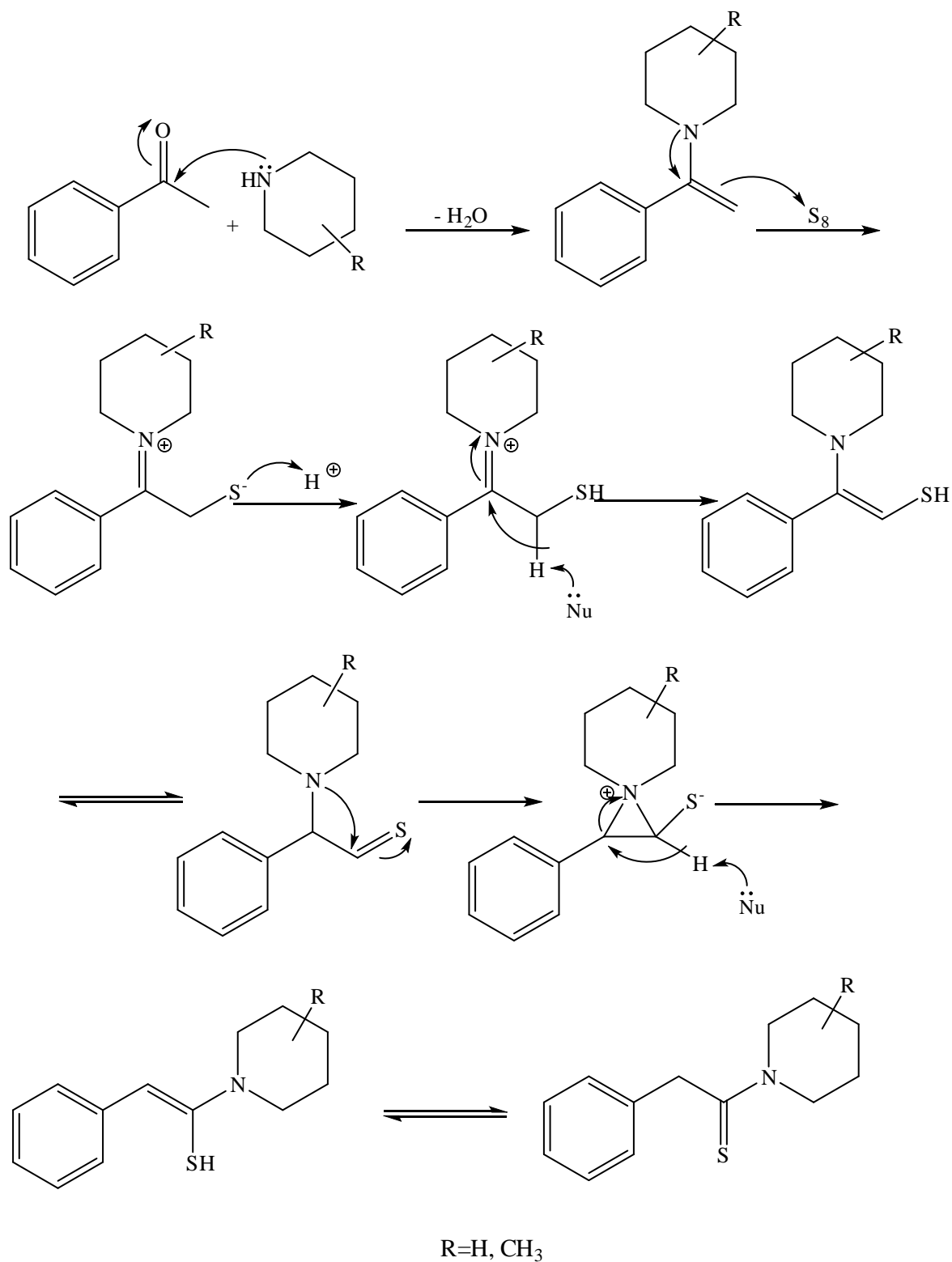
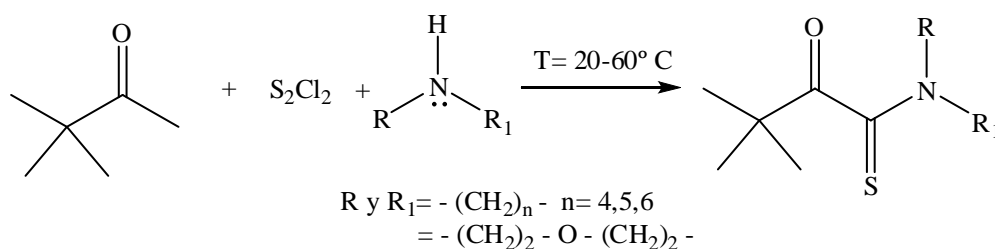


Figura 14. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de tioamidas

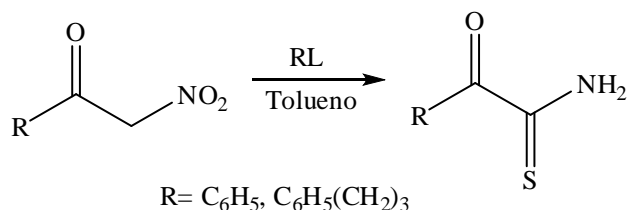
### 2.3 Síntesis de alfa-cetotioamidas

Merz (1978) reportó una metodología para llevar a cabo la síntesis de 2-oxoacetotioamidas empleando cloruro de azufre y diversas aminas heterocíclicas (Figura 15).<sup>45</sup>

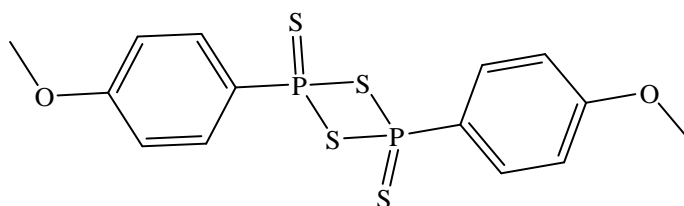


**Figura 15. Síntesis de alfa-cetotioamidas utilizando cloruro de azufre**

Harris y colaboradores (1989) informaron de la síntesis de alfa-cetotioamidas (Figura 16) mediante la reacción de  $\alpha$ -nitrocetonas primarias con 2,4-[bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro] o reactivo de Lawesson (RL, Figura 17).<sup>46</sup>

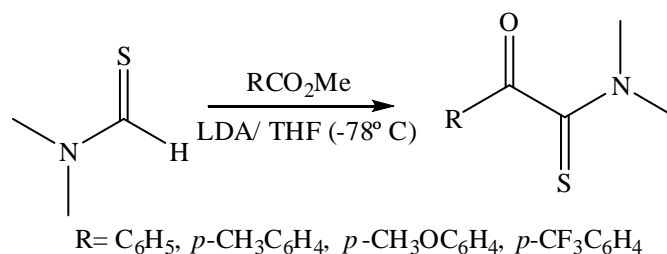


**Figura 16. Síntesis de alfa-cetotioamidas a partir de  $\alpha$ -nitrocetonas**



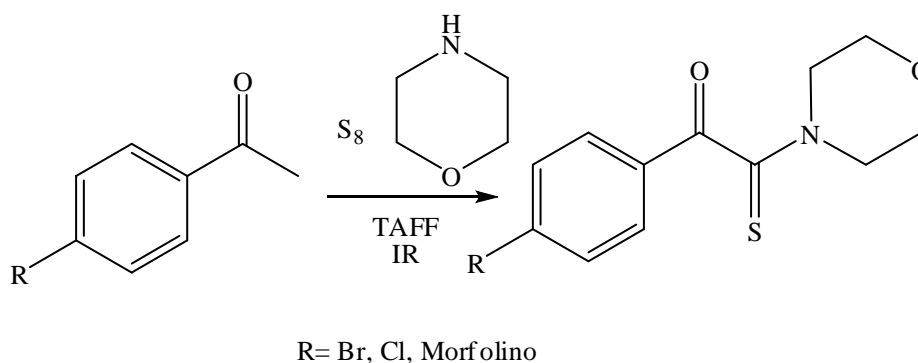
**Figura 17. Reactivo de Lawesson**

Creary y colaboradores (1995) reportaron la formación de alfa-cetotioamidas a partir de la reacción de ésteres con N,N-dimetiltioformamida promovida por diisopropilamiduro de litio (LDA) (Figura 18).<sup>5</sup>



**Figura 18. Síntesis de alfa-cetotioamidas promovida por diisopropilamiduro de litio (LDA)**

Juárez (2009) llevó a cabo la síntesis alfa-cetotioamidas mediante la reacción de una acetofenona *para* sustituida, azufre elemental y morfolina, empleando una arcilla bentonítica y energía de infrarrojo como fuente de activación; además, se realizó en ausencia de disolvente, obteniendo rendimientos del 11-18% (Figura 19).<sup>47</sup>



**Figura 19. Síntesis de alfa-cetotioamidas empleando una arcilla bentonítica y energía de infrarrojo**

---

# HIPÓTESIS

---

## HIPÓTESIS

La reacción de Willgerodt-Kindler es utilizada para llevar a cabo la síntesis de tioamidas, por lo cual si se realiza una modificación a esta reacción empleando como sustratos acetofenona, azufre elemental y una amina heterocíclica, además de utilizar como energía de activación energía de infrarrojo y una arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción (en ausencia de disolventes), será posible la obtención de alfa-cetotioamidas.

---

# OBJETIVOS

---



---

## OBJETIVOS

### Objetivo general.

Proponer una metodología a través de la cual se pueda llevar a cabo la síntesis de alfa-cetotioamidas empleando como catalizador y medio de reacción una arcilla bentonítica (reacción en ausencia de disolventes), así como radiación infrarroja como fuente de energía, a partir de acetofenona, azufre elemental y piperidina o metilpiperidinas.

### Objetivos particulares.

- Realizar la síntesis de las alfa-cetotioamidas utilizando como aminas piperidina y diferentes metilpiperidinas.
- Emplear como catalizador y medio de reacción una arcilla bentonítica (en ausencia de disolventes) y una fuente alterna de activación tal como la radiación de infrarrojo.
- Optimizar las condiciones de reacción para la obtención de los productos esperados.
- Purificar los productos obtenidos de dichas reacciones por medio de cromatografía preparativa.
- Analizar los resultados obtenidos con las diferentes piperidinas empleadas.
- Identificar y caracterizar los compuestos sintetizados por medio de técnicas espectroscópicas tales como espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

---

CAPÍTULO III  
PARTE EXPERIMENTAL

---

## PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1 Reactivos, Materiales y Equipo

Se emplearon como reactivos acetofenona, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina y 4-metilpiperidina los cuales fueron marca Aldrich, la piperidina fue marca Merck y el azufre fue de marca Fermont, todos los reactivos se utilizaron sin previa purificación.

La arcilla empleada fue Tonsil Actisil FF (TAFF) y se le realizó un tratamiento térmico por 1 hora a 100 °C en una estufa.

El seguimiento de la reacción se realizó por la técnica de cromatografía en capa fina (*ccf*) utilizando cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y empleando como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo, y lámpara de luz ultravioleta marca Mineralight-Upland como revelador.

Los productos de las reacciones fueron purificados por cromatografía en placa preparativa utilizando sílica gel G/UV254 marca Machery-Nagel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo en proporción 90:10 como fase móvil.

El equipo que se utilizó para realizar las reacciones fue una lámpara comercial de luz infrarroja de 250 W, conectada a un reóstato a un nivel de 50% o en forma intermitente. El reóstato fue de 120 V de entrada, 50/60 Hz, 10 amperes, 1.4 kV, 0-120/140 V de salida.

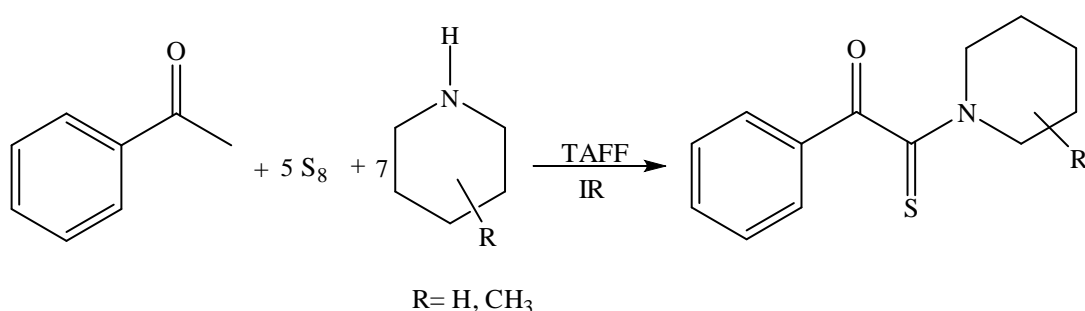
Para obtener los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y DEPT, se utilizó un equipo de marca Varian modelo Mercury 300, a 300 MHz, usando como disolvente  $\text{CDCl}_3$  y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los puntos de fusión sin corregir se determinaron usando un Fischer-Johns marca SEV.

### 3.2 Metodología experimental

Para realizar la síntesis de las alfa-cetotioamidas, se llevó a cabo la reacción entre un equivalente de acetofenona, 5 equivalentes de azufre elemental y 7 equivalentes de la amina heterocíclica (piperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina y 4-metilpiperidina), empleando a la bentonita como catalizador, soporte de reactivos y medio de reacción, por lo que se evitó el uso de disolvente en la mezcla de reacción, la que se irradió con energía de infrarrojo (Figura 20).

#### REACCIÓN GENERAL



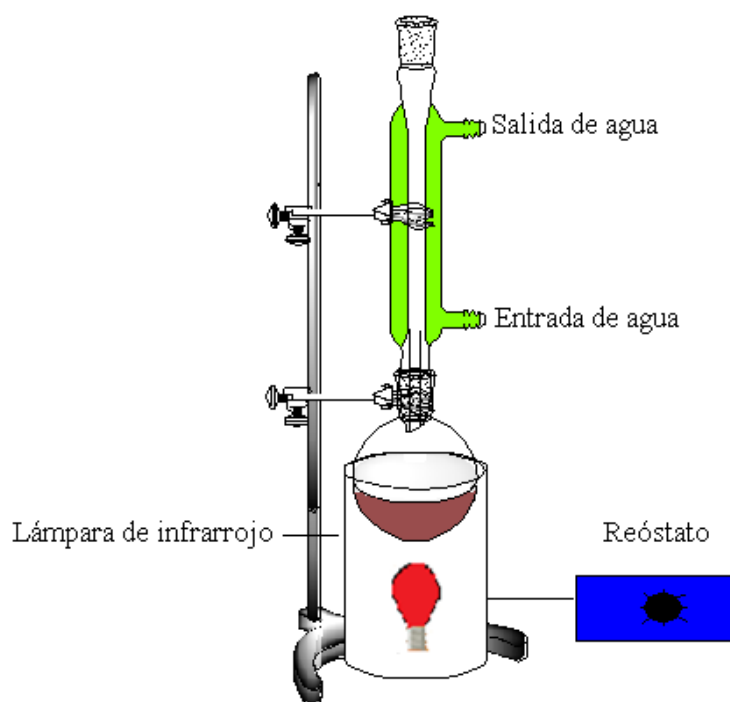
**Figura 20. Reacción de la síntesis de alfa-cetotioamidas**

La síntesis de las alfa-cetotioamidas se llevó a cabo en un matraz de bola de 100 mL, al que se le adicionaron 3 g de la arcilla bentonítica (TAAF), 0.1 mL de acetofenona (0.809 mmol), 0.1333 g de azufre elemental (4.04 mmol) y 5.663 mmol de la correspondiente piperidina (para la piperidina corresponde a 0.57 mL y 0.68 mL para 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina y 4-metilpiperidina).

Se homogeneizó la mezcla de reacción del matraz de bola y se adaptó a un refrigerante en posición de reflujo y se irradió con energía de infrarrojo. A continuación se muestra el montaje experimental para la energía de infrarrojo (Figura 21).

El seguimiento de la reacción se llevó a cabo a través de cromatografía en capa fina, utilizando un sistema 9:1 hexano-acetato de etilo, debido a que los Rf's de los productos de reacción se encuentran muy cercanos, para lograr una mejor resolución se

realizó una elución doble utilizando el sistema ya mencionado. Como revelador se empleó una lámpara de UV.



**Figura 21. Montaje de la lámpara de infrarrojo**

La extracción de la mezcla de reacción de la arcilla bentonítica se llevó a cabo por filtración por gravedad empleando como disolvente acetona. Se concentró la mezcla de reacción y se procedió a la purificación.

Se realizó la purificación del producto mayoritario por medio de cromatografía en placa preparativa empleando un sistema 9:1 hexano-acetato de etilo (realizando una elución doble).

Para llevar a cabo la extracción de los productos de la sílica gel se realizó una filtración por gravedad empleando como disolvente acetona.

Se eliminó el disolvente mediante destilación a vacío, para obtener los productos purificados secos. Los productos obtenidos se analizaron por medio de técnicas espectroscópicas tales como espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

---

CAPÍTULO IV  
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE  
RESULTADOS

---

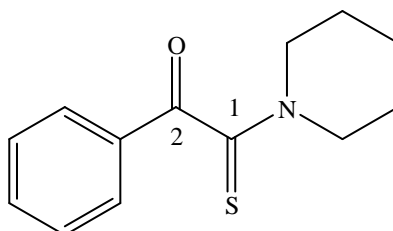
---

# RESULTADOS

---

## RESULTADOS

**Compuesto 1.** 2-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida (Figura 22).



Fórmula condensada: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOS

**Figura 22.** Estructura de 2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida

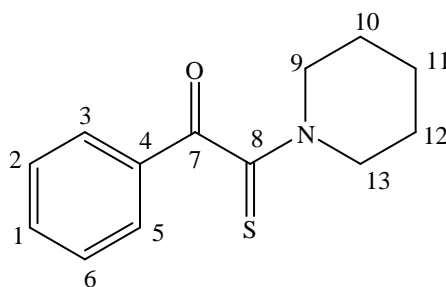
Este producto se obtuvo mediante la reacción entre acetofenona, azufre elemental y piperidina, con un rendimiento del 50% y un tiempo de reacción de 1 hora. El compuesto 1 es un sólido cristalino color amarillo. Las propiedades físicas del compuesto 1 aparecen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Propiedades físicas de 2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Peso molecular</b>  | 233 g/mol                              |
| <b>Punto de fusión</b> | 63-65 °C                               |
| <b>Solubilidad</b>     | Acetona, acetato de etilo y cloroformo |

En las tablas 3.1 y 3.2 se presenta la asignación de las señales de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, para el compuesto 1 (Cabe señalar que la numeración de la molécula de 2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida es arbitraria).





**Tabla 3.1** Desplazamiento químico (ppm) de  $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto 1.

Disolvente  $\text{CDCl}_3$

| $\delta$ (ppm) |                 | Asignación       |
|----------------|-----------------|------------------|
| 7.99           | d, J=7.2 Hz, 2H | H-3, H-5         |
| 7.61           | t, J=7.2 Hz, 1H | H-1              |
| 7.49           | t, J=7.2 Hz, 2H | H-2, H-6         |
| 4.26           | t, J=6 Hz, 2H   | H-9, H-13        |
| 3.54           | t, J=5.7 Hz, 2H |                  |
| 1.76-1.84      | m, 4H           | H-10, H-11, H-12 |
| 1.63           | m, 2H           |                  |

**Tabla 3.2** Desplazamiento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) del compuesto 1.

Disolvente  $\text{CDCl}_3$

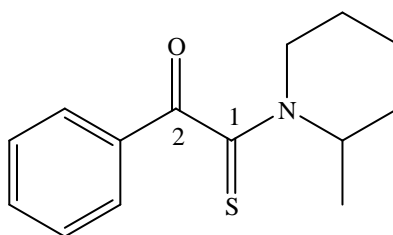
| $\delta$ (ppm)    | Tipo de señal | Asignación       |
|-------------------|---------------|------------------|
| 194.4             | C=S           | C-8              |
| 188.0             | C=O           | C-7              |
| 134.2             | CH            | C-1              |
| 133.4             | C             | C-4              |
| 129.8             | CH            | C-3, C-5         |
| 128.8             | CH            | C-2, C-6         |
| 53.0 y 48.1       | $\text{CH}_2$ | C-9, C-13        |
| 26.4, 25.4 y 24.1 | $\text{CH}_2$ | C-10, C-11, C-12 |

El espectro de masas por impacto electrónico del compuesto 1 muestra el ión molecular a  $m/z$  233, que muestra congruencia con la fórmula  $C_{13}H_{15}NOS$  y un peso molecular de 233 g/mol. Los fragmentos principales se muestran en la Tabla 3.3.

**Tabla 3.3 Fragmentos principales en el espectro de masa del compuesto 1**

| Fragmento      | $m/z$ (% abundancia relativa) |
|----------------|-------------------------------|
| $M^+$          | 233 (77)                      |
| $[M-105]^+$    | 128 (100)                     |
| $[M-128]^+$    | 105 (28)                      |
| $[M-149]^+$    | 84 (53)                       |
| $[M-156]^+$    | 77(31)                        |
| $[M-164]^{++}$ | 69 (48)                       |

**Compuesto 2.** *2-Fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida* (Figura 23).



Fórmula condensada:  $C_{14}H_{17}NOS$

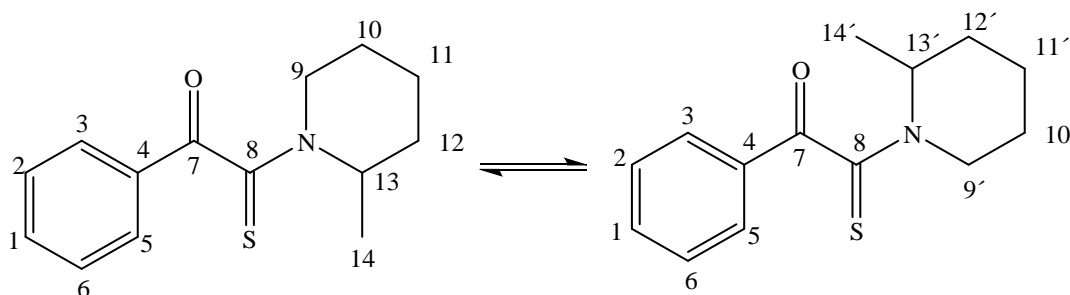
**Figura 23. Estructura de 2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida**

La reacción entre acetofenona, azufre elemental y 2-metilpiperidina permitió la obtención del compuesto 2, con un rendimiento del 20% y un tiempo de reacción de 2 horas y media. El compuesto obtenido es un sólido amorfo amarillo. El compuesto 2 presenta las siguientes propiedades físicas (Tabla 4).

Tabla 4. Propiedades físicas de 2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Peso molecular</b>  | 247 g/mol                              |
| <b>Punto de fusión</b> | 65-68 °C                               |
| <b>Solubilidad</b>     | Acetona, acetato de etilo y cloroformo |

Para el compuesto 2, la asignación de las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se presentan en la Tabla 4.1 y 4.2 (Cabe señalar que la numeración de la molécula de 2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida es arbitraria).

Tabla 4.1 Desplazamiento químico (ppm) de  $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto 2.Disolvente  $\text{CDCl}_3$ 

| $\delta$ (ppm)       |                              | Asignación   |
|----------------------|------------------------------|--|
| 7.98                 | d, J= 7.5 Hz, 4H             | 2 H-3, 2 H-5   |
| 7.58                 | t, J=7.2 Hz, 2H              | 2 H-1  |
| 7.48                 | t, J=7.2 Hz, 4H              | 2 H-2, 2 H-6   |
| 5.41<br>4.09<br>3.60 | d, J=13.2 Hz, 2H<br>2H<br>2H | H-9, H-9',<br>H-13, H-13'                                    |
| 3.16<br>1.6-0.7      | 2H<br>m, 16 H                | H-10, H-10'<br>H-11, H-11'<br>H-12, H-12'<br>3 H-14, 3 H-14' |

**Tabla 4.2 Desplazamiento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) del compuesto 2.**Disolvente  $\text{CDCl}_3$ 

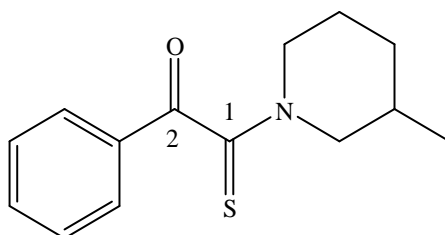
| $\delta$ (ppm) | Tipo de señal | Asignación  |
|----------------|---------------|-------------|
| 194.3          | C=S           | C-8         |
| 187.5          | C=O           | C-7         |
| 134.0          | CH            | C-1         |
| 133.4          | C             | C-4         |
| 129.6          | CH            | C-3, C-5    |
| 128.7          | CH            | C-2, C-6    |
| 56.3, 49.8     | CH            | C-13, C-13' |
| 47.8, 42.0     | $\text{CH}_2$ | C-9, C-9'   |
| 30.7, 29.6     | $\text{CH}_2$ | C-12, C-12' |
| 25.9, 25.4     | $\text{CH}_2$ | C-10, C-10' |
| 18.5, 18.4     | $\text{CH}_2$ | C-11, C-11' |
| 16.5, 14.8     | $\text{CH}_3$ | C-14, C-14' |

El espectro de masas por impacto electrónico del compuesto 2 muestra el ión molecular a  $m/z$  247, que muestra congruencia con la fórmula  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NOS}$  y un peso molecular de 247 g/mol. Los fragmentos principales se muestran en la Tabla 4.3.

**Tabla 4.3 Fragmentos principales en el espectro de masa del compuesto 2**

| Fragmento          | $m/z$ (% abundancia relativa) |
|--------------------|-------------------------------|
| $\text{M}^+$       | 247 (85)                      |
| $[\text{M}-15]^+$  | 232 (14)                      |
| $[\text{M}-105]^+$ | 142 (100)                     |
| $[\text{M}-142]^+$ | 105 (37)                      |
| $[\text{M}-149]^+$ | 98 (85)                       |
| $[\text{M}-170]^+$ | 77 (35)                       |

**Compuesto 3.** 2-Fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida (Figura 24).



Fórmula condensada: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NOS

**Figura 24.** Estructura de 2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida

La obtención del compuesto 3 se realizó mediante la reacción entre acetofenona, azufre elemental y 3-metilpiperidina. Se obtuvo un sólido amorfo color amarillo con un rendimiento de 67% y un tiempo de reacción de 1 hora. Las propiedades físicas del compuesto 3 se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Propiedades físicas de 2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Peso molecular</b>  | 247 g/mol                              |
| <b>Punto de fusión</b> | 45 °C                                  |
| <b>Solubilidad</b>     | Acetona, acetato de etilo y cloroformo |

Para el compuesto 3, la asignación de las señales de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se presentan en la Tabla 5.1 y 5.2 (Cabe señalar que la numeración de la molécula de 2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida es arbitraria).

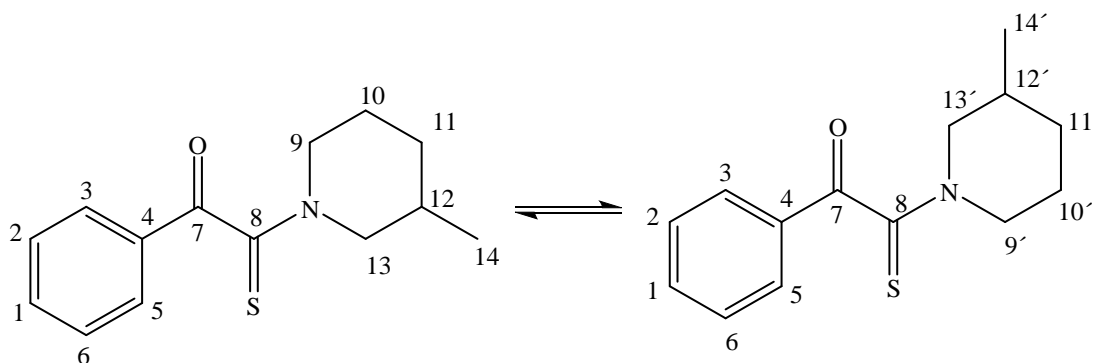


Tabla 5.1 Desplazamiento químico (ppm) de  $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto 3.Disolvente  $\text{CDCl}_3$ 

| $\delta$ (ppm)                            |   | Asignación                                |
|---|---|---|
| 7.98                                      | d, J=7.8 Hz, 4H   | 2 H-3, 2 H-5                              |
| 7.60                                      | t, J=7.2 Hz, 2H   | 2 H-1                                     |
| 7.47                                      | t, J=7.2 Hz, 4H   | 2 H-2, 2 H-6                              |
| 5.31<br>5.21<br>3.75-3.63<br>3.24<br>3.11 | d, J=12.9, 1H<br>d, J=11.1, 1H<br>m, 2H<br>t, J=12, 2H<br>t, J=12, 2H | H-9, H-9'<br>H-13', H-13                  |
| 2.93<br>2.82<br>1.63-1.94<br>1.3          | t, J=11.7, 2H<br>t, J=11.7, 2H<br>m, 4H<br>m, 2H                      | H-10, H-10'<br>H-11, H-11'<br>H-12, H-12' |
| 1.05<br>0.80                              | d, J=6.3 Hz, 3H<br>d, J=6.6 Hz, 3H                                    | H-14, H-14'                               |

Tabla 5.2 Desplazamiento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) del compuesto 3.Disolvente  $\text{CDCl}_3$ 

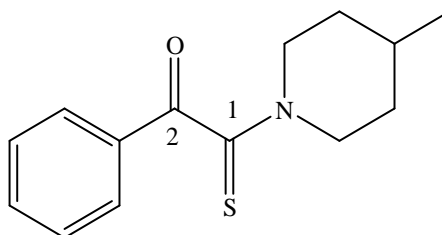
| $\delta$ (ppm) | Tipo de señal | Asignación  |
|----------------|---------------|-------------|
| 194.4          | C=S           | C-8         |
| 187.9          | C=O           | C-7         |
| 134.1          | CH            | C-1         |
| 133.4          | C             | C-4         |
| 129.8          | CH            | C-3, C-5    |
| 128.8          | CH            | C-2, C-6    |
| 59.0, 53.9     | $\text{CH}_2$ | C-13, C-13' |
| 52.4, 47.6     | $\text{CH}_2$ | C-9, C-9'   |
| 32.5           | $\text{CH}_2$ | C-11, C-11' |
| 32.1, 31.3     | CH            | C-12, C-12' |
| 25.7, 24.4     | $\text{CH}_2$ | C-10, C-10' |
| 18.9, 18.6     | $\text{CH}_3$ | C-14, C-14' |

El espectro de masas por impacto electrónico del compuesto 3 muestra el ión molecular a  $m/z$  247, que muestra congruencia con la fórmula  $C_{13}H_{15}NOS$  y un peso molecular de 247 g/mol. Los fragmentos principales se muestran en la Tabla 5.3.

**Tabla 5.3 Fragmentos principales en el espectro de masa del compuesto 3**

| Fragmento   | $m/z$ (% abundancia relativa) |
|-------------|-------------------------------|
| $M^+$       | 247 (56)                      |
| $[M-105]^+$ | 142 (100)                     |
| $[M-142]^+$ | 105 (33)                      |
| $[M-149]^+$ | 98 (80)                       |
| $[M-170]^+$ | 77 (49)                       |

**Compuesto 4.** *2-Fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida* (Figura 25).



Fórmula condensada:  $C_{14}H_{17}NOS$

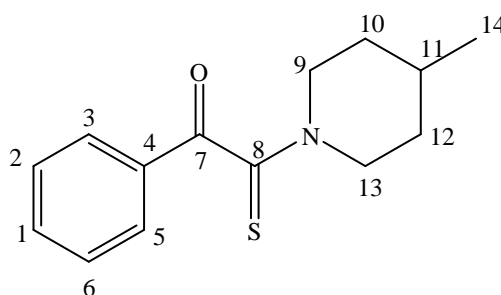
**Figura 25. Estructura de 2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida**

Este compuesto se obtuvo mediante la reacción entre acetofenona, azufre elemental y 4-metilpiperidina con un rendimiento del 48% y un tiempo de reacción de 1 hora. El producto obtenido es un polvo color amarillo. El compuesto 4 presenta las siguientes propiedades físicas (Tabla 6).

**Tabla 6. Propiedades físicas de 2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida**

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Peso molecular</b>  | 247 g/mol                              |
| <b>Punto de fusión</b> | 63-65 °C                               |
| <b>Solubilidad</b>     | Acetona, acetato de etilo y cloroformo |

Para el compuesto 4, la asignación de las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se presentan en la Tabla 6.1 y 6.2 (Cabe señalar que la numeración de la molécula de 2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida es arbitraria).

**Tabla 6.1 Desplazamiento químico (ppm) de  $^1\text{H}$  (300 MHz) del compuesto 4.**Disolvente  $\text{CDCl}_3$ 

| $\delta$ (ppm) |                   | Asignación       |
|----------------|-------------------|------------------|
| 7.95           | d, J=6.9 Hz, 2H   | H-3, H-5         |
| 7.57           | t, J=7.2 Hz, 1H   | H-1              |
| 7.45           | t, J=7.2 Hz, 2H   | H-2, H-6         |
| 5.37           | d, J=13.2 Hz, 1H  | H-9, H-13        |
| 3.74           | d, J= 13.5 Hz, 1H |                  |
| 3.27           | t, J=12.7 Hz, 1H  |                  |
| 3.08           | t, J=12.7 Hz, 1H  |                  |
| 1.6-1.9        | m, 3H             | H-10, H-12, H-11 |
| 1.39           | m, 2H             |                  |
| 0.98           | d, J=4.8 Hz       | H-14             |



**Tabla 6.2 Desplazamiento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) del compuesto 4.**Disolvente  $\text{CDCl}_3$ 

| $\delta$ (ppm) | Tipo de señal | Asignación |
|----------------|---------------|------------|
| 194.4          | C=S           | C-8        |
| 187.9          | C=O           | C-7        |
| 134.1          | CH            | C-1        |
| 133.3          | C             | C-4        |
| 129.7          | CH            | C-3, C-5   |
| 128.8          | CH            | C-2, C-6   |
| 52.1 y 47.3    | $\text{CH}_2$ | C-9, C-13  |
| 34.3 y 30.7    | $\text{CH}_2$ | C-10, C-12 |
| 30.7           | CH            | C-11       |
| 21.1           | $\text{CH}_3$ | C-14       |

El espectro de masas por impacto electrónico del compuesto 4 muestra el ión molecular a  $m/z$  247, que muestra congruencia con la fórmula  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOS}$  y un peso molecular de 247 g/mol. Los fragmentos principales se muestran en la Tabla 6.3.

**Tabla 6.3 Fragmentos principales en el espectro de masa del compuesto 4**

| Fragmento          | $m/z$ (% abundancia relativa) |
|--------------------|-------------------------------|
| $\text{M}^+$       | 247 (51)                      |
| $[\text{M}-105]^+$ | 142 (100)                     |
| $[\text{M}-142]^+$ | 105 (32)                      |
| $[\text{M}-149]^+$ | 98 (76)                       |
| $[\text{M}-170]^+$ | 77 (45)                       |

---

# ANÁLISIS DE RESULTADOS

---

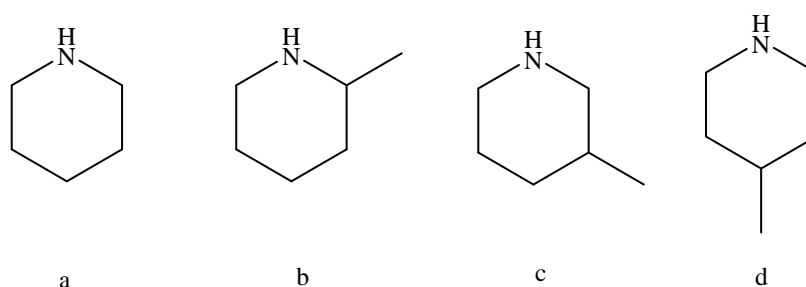
## ANÁLISIS DE RESULTADOS

La reacción de obtención de las alfa-cetotioamidas se realizó a microescala con una relación de equivalentes químicos de acetofenona, azufre elemental y amina de 1:5:7 utilizando una arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción (en ausencia de disolvente) y como energía de activación radiación infrarroja, obteniéndose moléculas con rendimientos moderados (20-67%), pero buenos comparados con otros métodos sintéticos para estos sistemas.

La relación de equivalentes químicos de acetofenona, azufre elemental y amina no fue estequiométrica es de 1:5:7 equivalentes químicos, debido a que al utilizar esta relación se observan mejores resultados, ya que en la mayoría de los casos se aprecia el consumo total de la acetofenona, la cual corresponde al reactivo limitante en esta reacción.

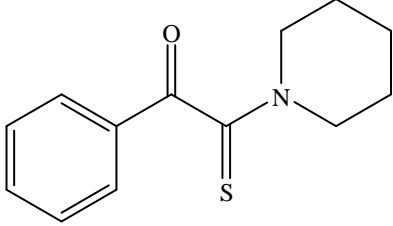
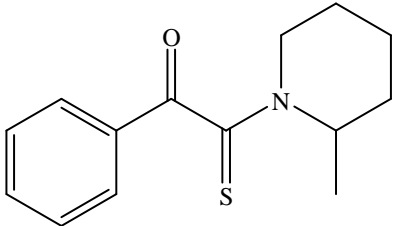
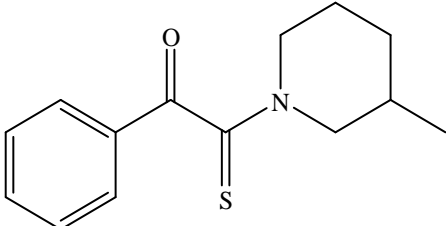
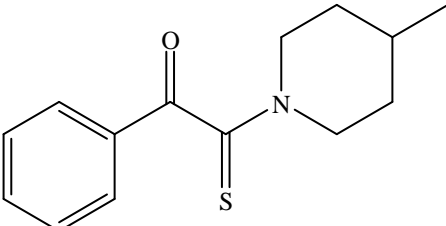
Se han presentado una serie de trabajos por parte del grupo de trabajo donde se menciona el uso de esta relación de equivalentes químicos, para lograr la síntesis de alfa-cetotioamidas<sup>47</sup> así como alfa-cetoselenoamidas (empleando selenio en lugar de azufre).

La síntesis de las alfa-cetotioamidas se llevó a cabo empleando como amina secundaria diferentes piperidinas, tales como piperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina y 4-metilpiperidina (Figura 26), encontrándose variaciones en los tiempos de reacción y rendimientos de los productos (Tabla 7).



**Figura 26. Estructura de las aminas heterocíclicas empleadas: a) piperidina, b) 2-metilpiperidina, c) 3-metilpiperidina y d) 4-metilpiperidina**

Tabla 7. Tiempo de reacción y rendimiento de las alfa-cetotioamidas.

| Compuesto | Nombre y estructura del compuesto   | Tiempo de reacción   | Rendimiento (%) |
|-----------|---|----------------------|-----------------|
| 1         | 2-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida<br>          | 1 hora               | 50              |
| 2         | 2-Fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida<br>  | 2 horas y 30 minutos | 20              |
| 3         | 2-Fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida<br> | 1 hora               | 67              |
| 4         | 2-Fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida<br> | 1 hora               | 48              |

Con base a los resultados obtenidos en la síntesis de alfa-cetotioamidas se puede decir que la 3-metilpiperidina es más reactiva que la piperidina y la 4-metilpiperidina y la amina menos reactiva es la 2-metilpiperidina.

La reactividad de las aminas se puede explicar por el efecto electrónico y estérico del grupo metilo, debido a que en la reacción de síntesis de alfa-cetotioamidas la amina puede actuar como nucleófilo, la presencia del grupo metilo en posición 2 en la piperidina, genera un impedimento estérico y por lo tanto será difícil el ataque al centro electrofílico dando como consecuencia un bajo rendimiento en la reacción.

En tanto la piperidina y la 4-metilpiperidina mostraron un comportamiento similar, ya que el grupo metilo en la 4-metilpiperidina se encuentra muy lejano al átomo de nitrógeno para generar un impedimento estérico que afecte el ataque del par de electrones libres del nitrógeno al centro electrofílico, por lo tanto el grupo metilo no tienen una influencia electrónica y estérica significativa en este caso.

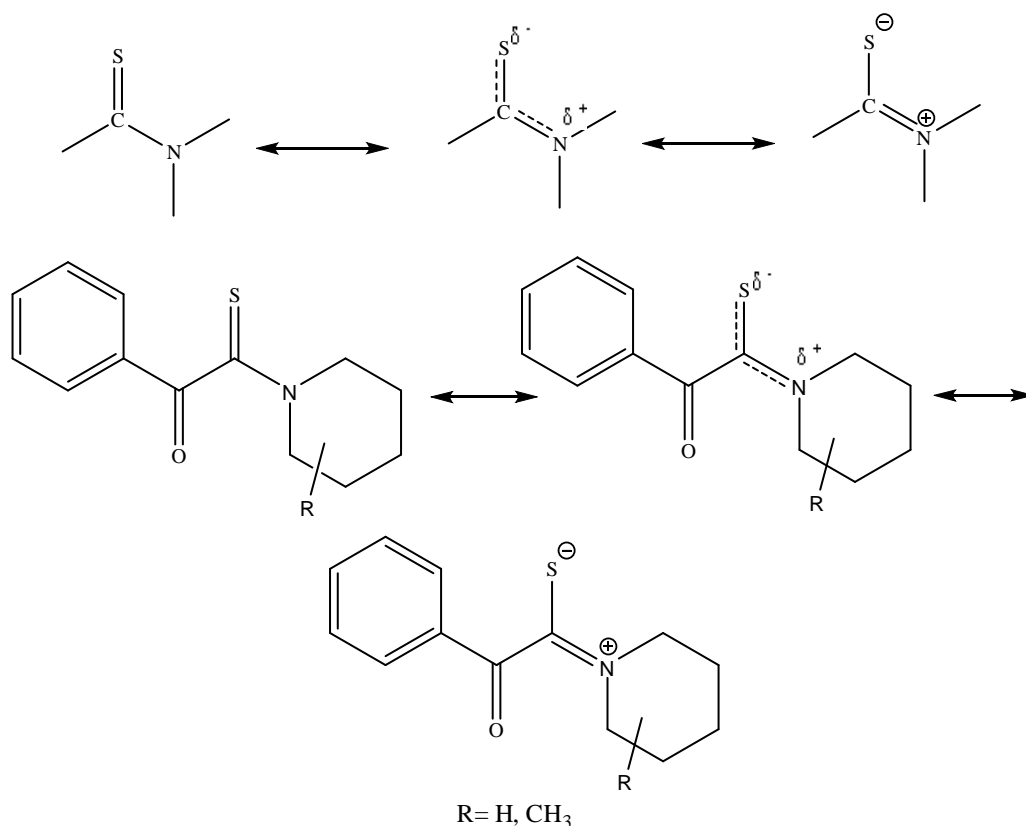
En el caso del compuesto 3, en donde se obtuvo un mayor rendimiento y se empleó la 3-metilpiperidina, se puede decir que la densidad electrónica donada por el grupo metilo en posición 3, da como resultado que sea un nucleófilo más fuerte que la piperidina, además de que al encontrarse el grupo metilo en posición 3, no genera un impedimento estérico.

A continuación se analizan las propiedades físicas de los compuestos obtenidos y los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y EMIE.

### **Propiedades físicas y caracterización de las alfa-cetotioamidas.**

Los cuatro compuestos obtenidos se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente, presentan solubilidad en disolventes polares (cloroformo y acetona) y medianamente polares (acetato de etilo), lo cual indica que poseen cierto carácter polar, lo que es congruente con la molécula que posee un grupo cetona y un grupo tioamida.

Las estructuras de resonancia de las tioamidas muestran un efecto de doble enlace parcial entre el carbono del tiocarbonilo y el nitrógeno, que es consecuencia de la deslocalización del par de electrones no compartido del nitrógeno con el sistema  $\pi$  del grupo tiocarbonilo (Figura 27).



**Figura 27. Estructuras de resonancia de las tioamidas y alfa-cetotioamidas**

A causa del carácter de doble enlace de la tioamida, la rotación de los grupos alrededor de este enlace es restringida, y los átomos unidos al nitrógeno y al grupo tiocarbonilo yacen en el mismo plano.

Cuando los sustituyentes del nitrógeno son idénticos y la rotación en torno al enlace C-N es lenta, los espectros de RMN <sup>1</sup>H muestran grupos de señales diferentes, asignables a los protones de estos sustituyentes, esto se observa también en los espectros de RMN <sup>13</sup>C.<sup>48</sup>

También como resultado de la lenta rotación del enlace tioamida C-N, en los espectro de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de los compuestos 2 y 3 se observa la presencia de una mezcla

de rotámeros<sup>1</sup>, debido a que la 2-metilpiperidina y 3-metilpiperidina no son moléculas simétricas.

### Resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H

El análisis de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, se realizará partiendo de campos bajos a campos altos.

En forma general, en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, de los cuatro compuestos sintetizados se observa que en la región de 7.4 -8.0 ppm se encuentran los hidrógenos del anillo aromático, distinguiéndose 3 señales:

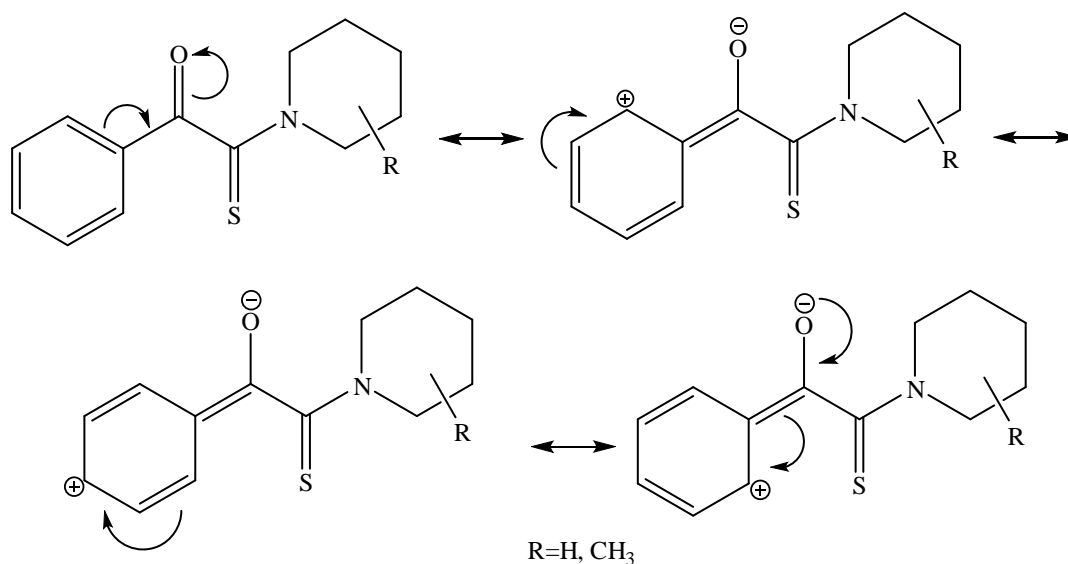
- ∞ Un doblete en 7.9 ppm, que corresponde a los hidrógenos en posición *orto* al grupo carbonilo (**H-3, H-5**).
- ∞ Un triplete en 7.6 ppm el cual pertenece al hidrógeno en *para* (**H-1**).
- ∞ Un triplete que aparece en 7.5 ppm y corresponde a los hidrógenos en posición *meta* (**H-2, H-6**).

Las señales de los hidrógenos *orto* y *para* se encuentran a campo más bajo que los hidrógenos en posición *meta*, debido al efecto electroattractor del carbonilo y desprotección de las posiciones *orto* y *para* (Figura 28).

Las señales correspondientes a los hidrógenos de la amina heterocíclica (H-9 a H-14) se encuentran de 0.8 -5.5 ppm. Por lo cual se realizará el análisis de estas señales a continuación.

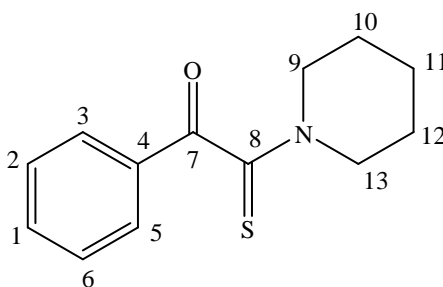
---

<sup>1</sup> Rotámero: Grupo de isómeros conformacionales que son distintos el uno del otro por la rotación restringida alrededor de uno o más enlaces sencillos.<sup>49</sup>



**Figura 28. Estructuras de resonancia de alfa-cetotioamidas**

- **Compuesto 1.** *2-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* (Espectro 1)

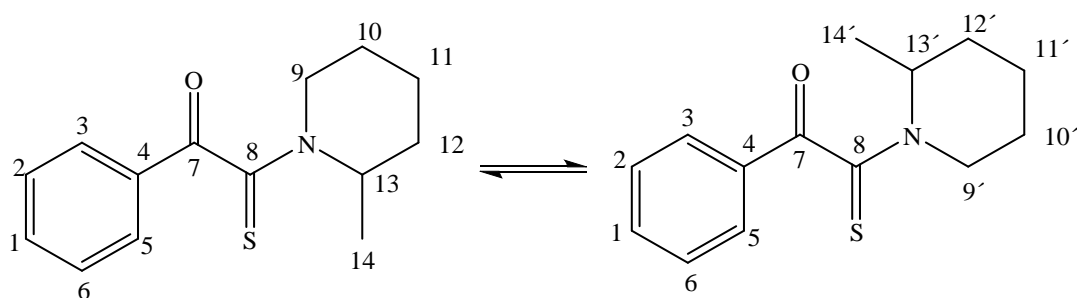


Los hidrógenos pertenecientes a la piperidina que se localizan adyacentes al átomo de nitrógeno y al grupo tiocarbonilo son los que se encuentran más desprotegidos, estos hidrógenos corresponden a los hidrógenos **H-13** y **H-9** cuyas señales aparecen como tripletes en 4.26 ppm y 3.54 ppm.

Las señales de los hidrógenos **H-10**, **H-11** y **H-12** se encuentran a campo más alto, debido a que están más alejados del átomo de nitrógeno y el grupo tiocarbonilo, las señales se encuentran como multipletes en 1.76 -1.84 ppm y 1.63 ppm.



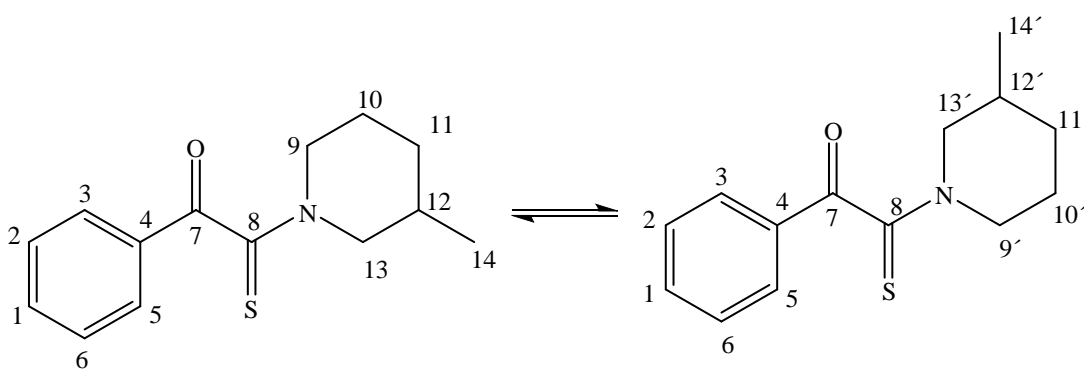
- **Compuesto 2.** *2-Fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* Mezcla de rotámeros. (Espectro 2)



Las señales que corresponden a los hidrógenos **H-9**, **H-9'**, **H-13** y **H-13'** aparecen de 5.41 -3.60 ppm, a causa de la desprotección del átomo de nitrógeno y el grupo tiocarbonilo.

El resto de los hidrógenos absorben de 3.16 -0.7 ppm, incluyendo los grupos metilo de la piperidina que se encuentran en posición 2.

- **Compuesto 3.** *2-Fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* Mezcla de rotámeros. (Espectro 3)

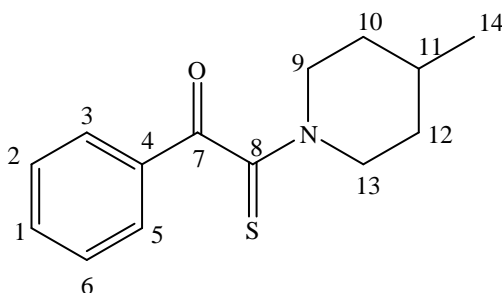


Las señales que corresponden a los hidrógenos **H-9**, **H-9'**, **H-13** y **H-13'** aparecen de 5.31 -3.11 ppm, debido a que estos hidrógenos se encuentran desprotegidos por el átomo de nitrógeno y el grupo tiocarbonilo. Hacia campos más altos se encuentran las

señales que provienen de los hidrógenos **H-10**, **H-10'**, **H-11**, **H-11'**, **H-12**, **H-12'**, las cuales aparece de 2.93 -1.3 ppm.

Los hidrógenos del grupo metilo **H-14** y **H-14'** aparecen como dobletes en 1.05 y 0.8 ppm, siendo estos los hidrógenos más protegidos.

- **Compuesto 4.** *2-Fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetioamida.* (Espectro 4)



Los hidrógenos que se encuentran adyacentes al átomo de nitrógeno y al grupo tiocarbonilo son los hidrógenos **H-9** y **H-13** y absorben de. 5.37 y 3.08 ppm.

Las señales de los hidrógenos **H-10**, **H-11** y **H-12** aparecen a campo más alto en 1.6 -1.9 ppm y 1.39 ppm. La señal de los hidrógenos del grupo metilo **H-14** aparece como un doblete en 0.98 ppm.

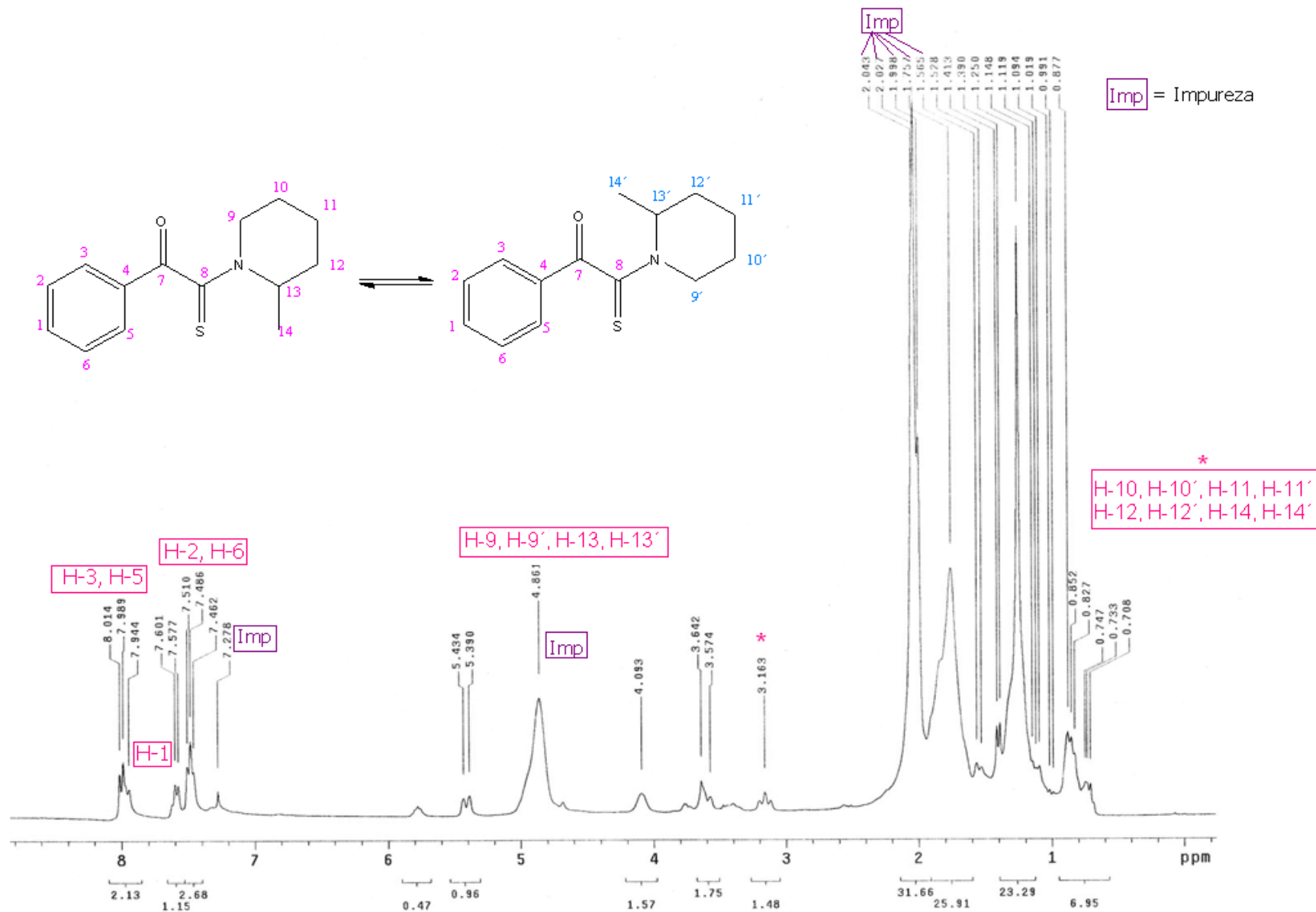
- Impureza

En los espectros de las alfa-cetotioamidas se observa la presencia de una impureza. La impureza se trata de un acetato de cadena larga, debido a que aparecen dos señales en 4.84 ppm y 2 ppm correspondiente a los hidrógenos de la cadena alquílica, en 1.8 ppm aparecen las señales propias de un grupo metilo perteneciente al acetato.

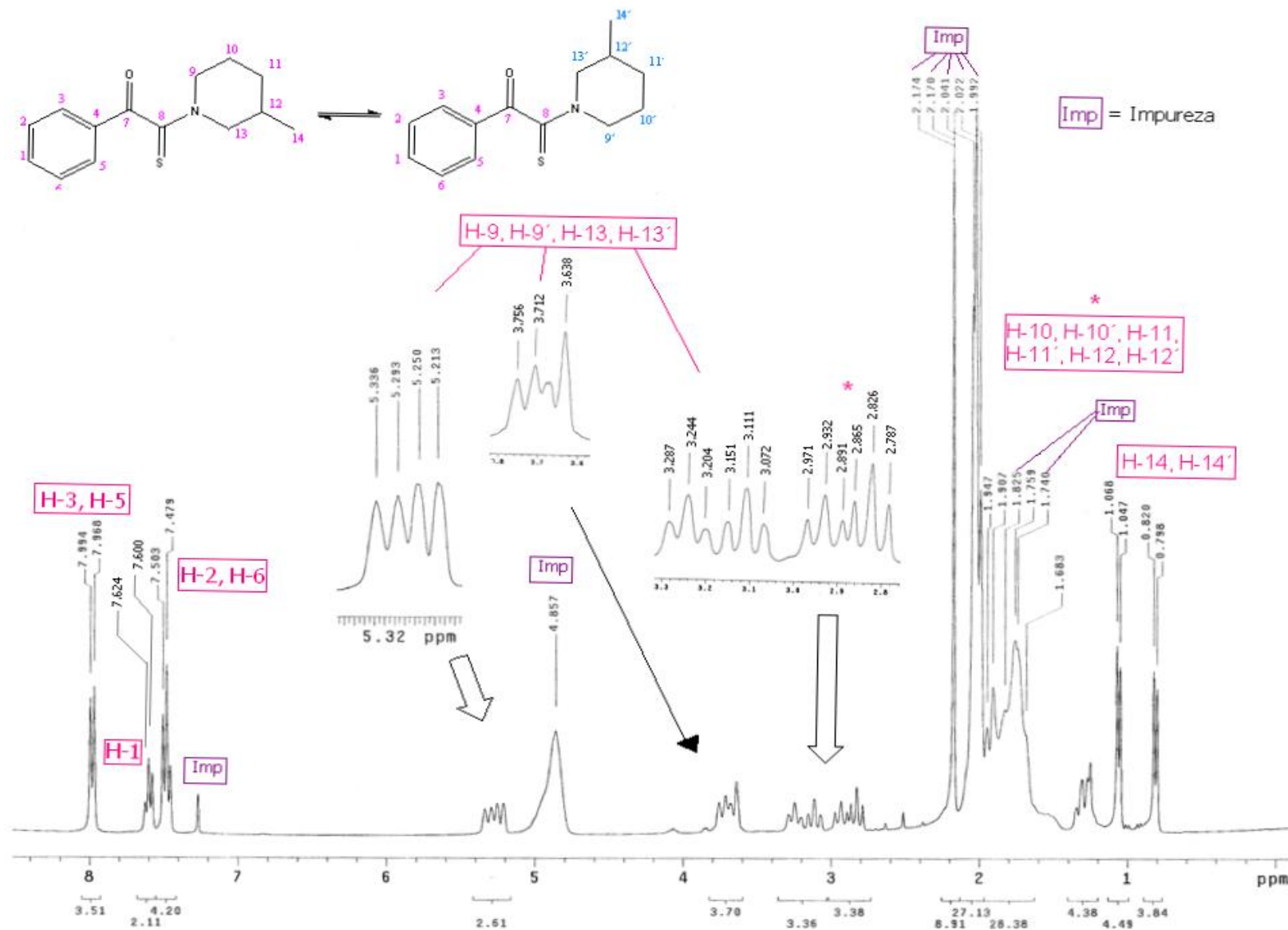
Es importante señalar que esta impureza se intentó eliminar mediante diversos procedimientos; sin embargo, ninguno de ellos fue lo suficientemente apropiado para lograr dicho objetivo.



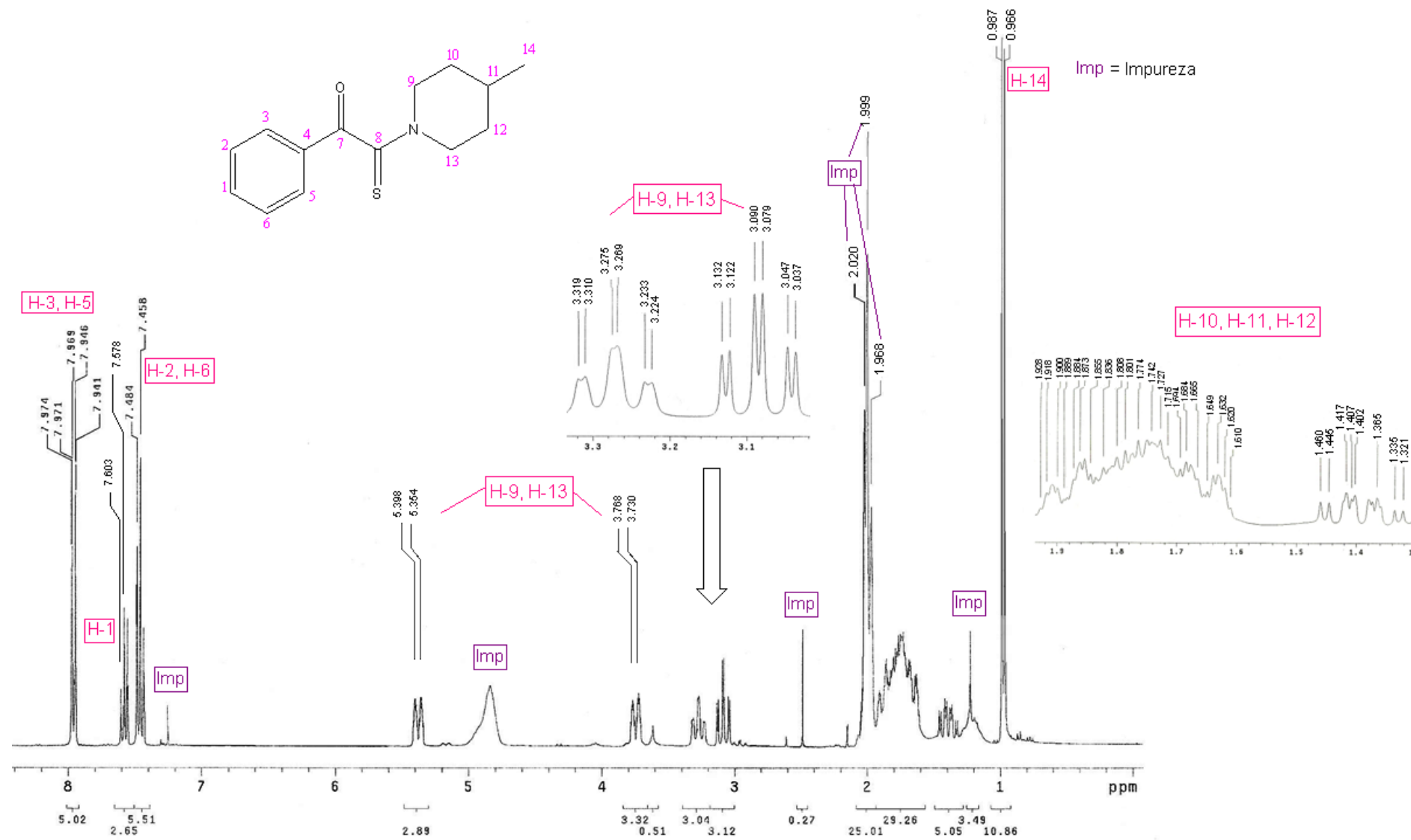
**Espectro 1.** RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 1 (2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetioamida). ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ), determinado a 300 MHz.



Espectro 2. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 2 (2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 300 MHz.



Espectro 3. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 3 (2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 300 MHz



**Espectro 4.** RMN <sup>1</sup>H del compuesto 4 (2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 300 MHz.

### Resonancia magnética nuclear $^{13}\text{C}$

En los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los 4 compuestos sintetizados, se observan dos señales, una en 194 ppm correspondiente al grupo tiocarbonilo (**C-8**) y otra en 188 ppm correspondiente al grupo carbonilo (**C-7**), esta asignación se realiza debido a que el grupo tiocarbonilo es el que se encuentran más desprotegido y por lo tanto absorbe a campo más bajo que el grupo carbonilo.

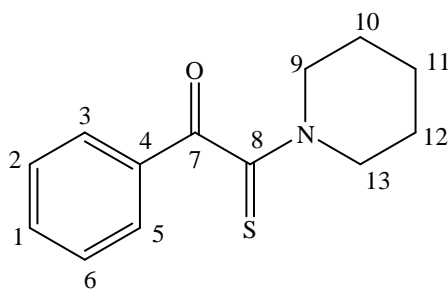
De igual forma en los espectros de los 4 compuestos se observa que en la región de 128 -135 ppm se encuentran 4 señales que corresponden a los carbonos del anillo aromático:

- ∞ En 134 ppm aparece una señal perteneciente a un metino, la cual corresponde al carbono en posición *para* respecto al grupo carbonilo (**C-1**).
- ∞ En 133 ppm se encuentra la señal corresponde al carbono *ipso* (**C-4**).
- ∞ En 130 ppm se halla una señal que corresponde a un grupo metino, la señal perteneciente a los carbonos en posición *orto* (**C-3, C-5**).
- ∞ En 129 ppm se localiza una señal de metino correspondiente a los carbonos en posición *meta* (**C-2, C-6**).

Las señales de los carbonos en posición *orto* y *para* se encuentran a campo más bajo que el carbono en posición *meta*, debido al efecto electroatractor del carbonilo y desprotección de las posiciones *orto* y *para*.

Las señales de los carbonos pertenecientes a la amina heterocíclica se encuentran de 14.7 -58.9 ppm. El análisis de estas señales se realizará a continuación.

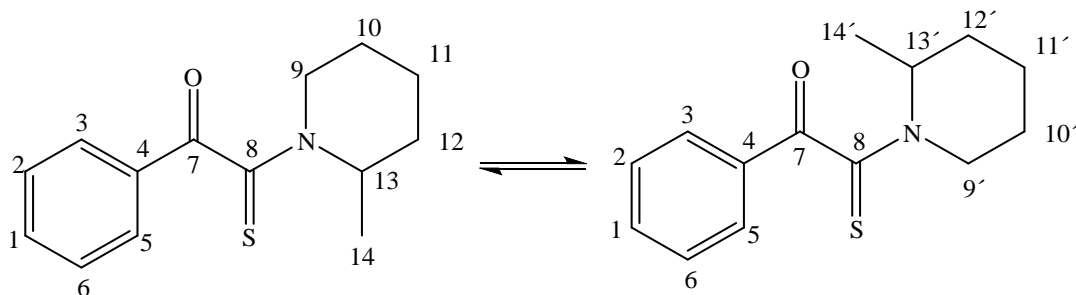
- **Compuesto 1.** *2-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* (Espectro 5)



Las señales de los metilenos de la piperidina que se encuentran más cercanos al átomo de nitrógeno aparecen a campo más bajo debido a que estos carbonos se encuentran más desprotegidos, las señales de los carbonos **C-9** y **C-13** aparecen en 53.0 ppm y 48.1 ppm. Las señales de los **C-10**, **C-11** y **C-12** aparecen a campo alto, debido a que estos metilenos se encuentran menos desprotegidos, apareciendo sus señales en 26.4 ppm, 25.4 ppm y 24.1 ppm.

Para llevar a cabo la asignación de las señales de este espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se utilizó también la información proporcionada por el DEPT (Espectro 6).

- **Compuesto 2.** *2-Fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* Mezcla de rotámeros. (Espectro 7)



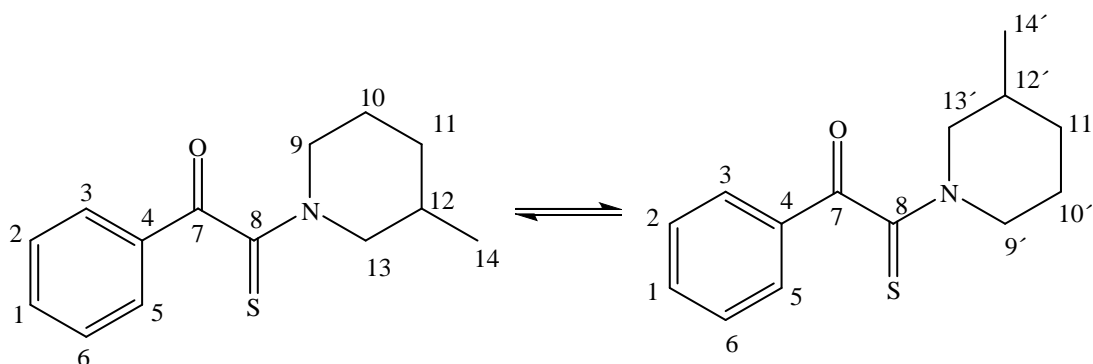
En 56.3 ppm y 49.8 ppm aparecen las señales que corresponde a los metinos **C-13** y **C-13'**, estos carbonos son los que se encuentran más desprotegidos debido a la cercanía con el átomo de nitrógeno. De forma semejante las señales de los metilenos **C-9** y **C-9'** se encuentran en 47.8 ppm y 42.0 ppm.



Las señales de los **C-10**, **C-10'**, **C-11**, **C-11'**, **C-12** y **C-12'** aparecen a campo más alto que los carbono adyacentes al átomo de nitrógeno, ya que el efecto electroatractor de éste es menor debido a su mayor lejanía, por lo que estos átomos de carbono están más protegidos, apareciendo sus señales de 18.4 ppm a 30.7 ppm. En 16.5 ppm y 14.8 se presentan las señales de metilos correspondientes a los **C-14** y **C-14'** resultando estos los más protegidos.

Para llevar a cabo la asignación de las señales de este espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se utilizó también la información proporcionada por el DEPT (Espectro 8).

- **Compuesto 3.** *2-Fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetioamida*. Mezcla de rotámeros. (Espectro 9)

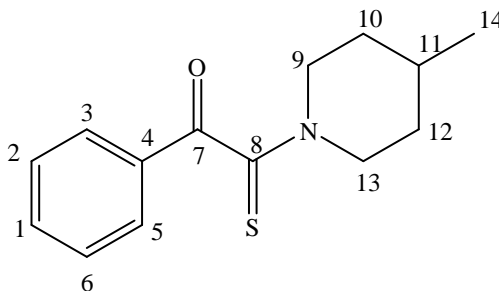


Las señales de los carbonos que se encuentran en posición alfa respecto al átomo de nitrógeno son las que absorben a campo más bajo, debido al efecto de desprotección del nitrógeno, apareciendo las señales de estos metilenos **C-13**, **C-13'** y **C-9**, **C-9'** en 59.0 y 53.9 ppm y 52.4 y 47.6 ppm, respectivamente.

La señal del los **C-11** y **C-11'**, aparece en 32.5 ppm, debido al efecto de desprotección del átomo de nitrógeno es menor debido a que estos átomos de carbono se encuentran más alejados del nitrógeno, de igual forma los metinos de los carbonos **C-12** y **C-12'** absorben a 32.1 y 32.3 ppm y las señales de los metilenos de los carbonos **C-10** y **C-10'** aparecen en 24.4 y 25.7 ppm. En 18.6 y 18.9 ppm aparecen las señales de los **C-14** y **C-14'** las cuales corresponden a un grupo metilo que se encuentra en posición 3.

Para llevar a cabo la asignación de las señales de este espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se utilizó también la información proporcionada por el DEPT (Espectro 10).

- **Compuesto 4.** *2-Fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* (Espectro 11)



Los carbonos **C-9** y **C-13** absorben a campo más bajo que el resto de los carbonos debido al efecto de desprotección del grupo tioamida por lo cual su señales aparecen en 52.1 y 47.3 ppm.

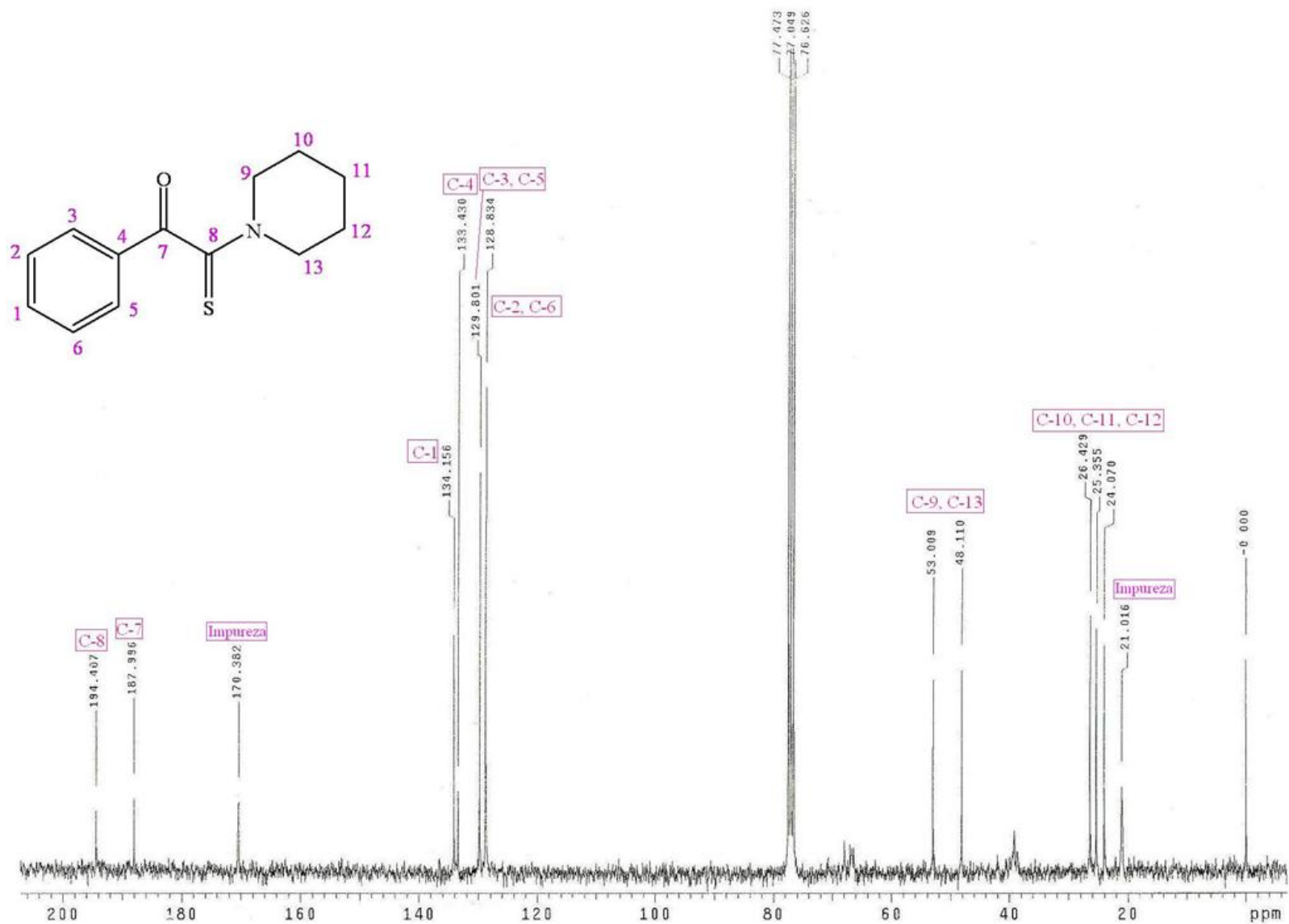
Las señales de los metilenos **C-10** y **C-12** se encuentran a campo más alto en 30.7 y 34.3 ppm. En 30.7 ppm aparece la señal del metino **C-11**.

El metilo **C-14** absorbe en 21.1 ppm, siendo este el carbono más alejado del grupo tioamida y por lo tanto se encuentra más protegido.

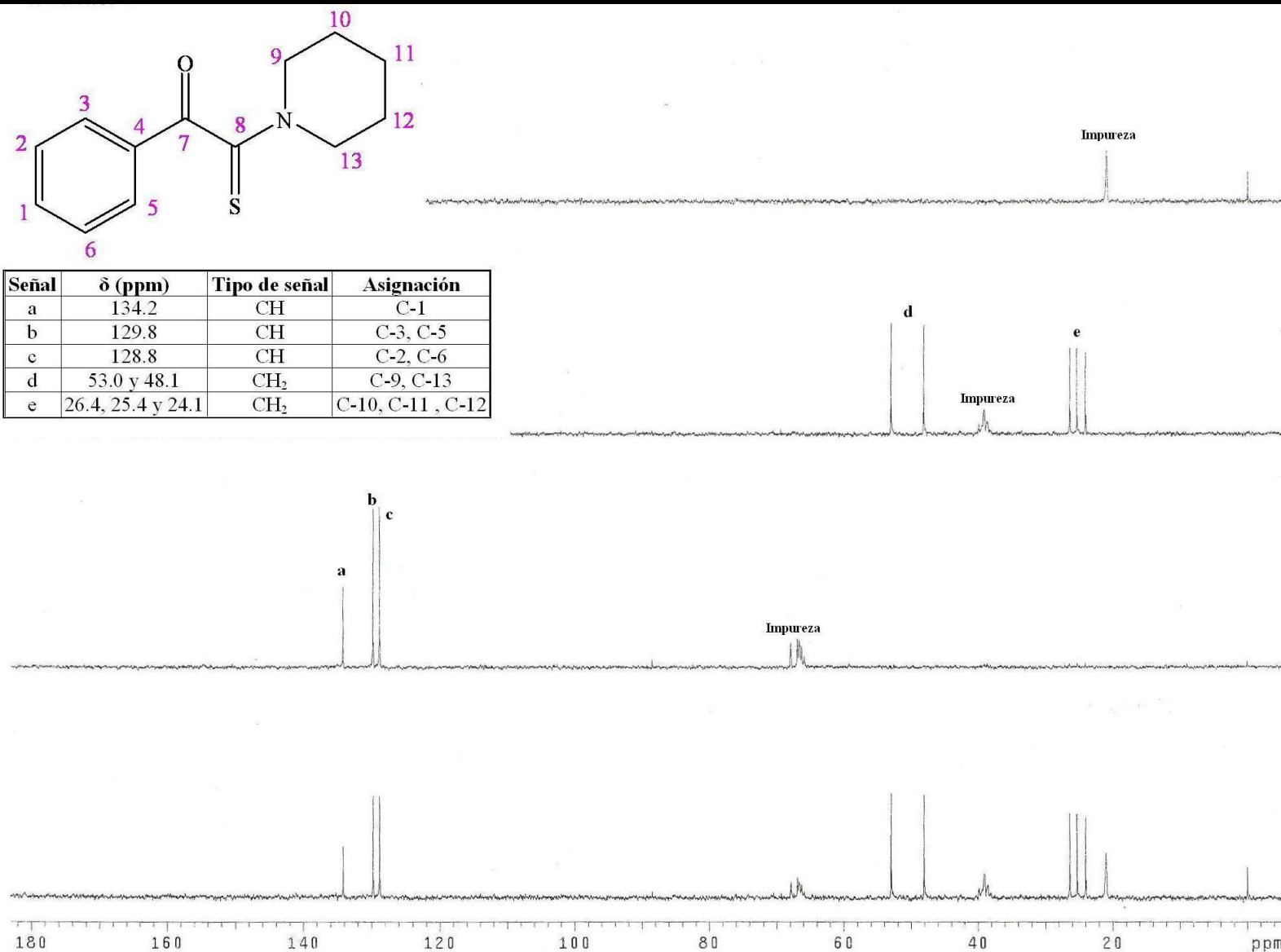
Para llevar a cabo la asignación de las señales de este espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se utilizó también la información proporcionada por el DEPT (Espectro 12).

- **Impureza**

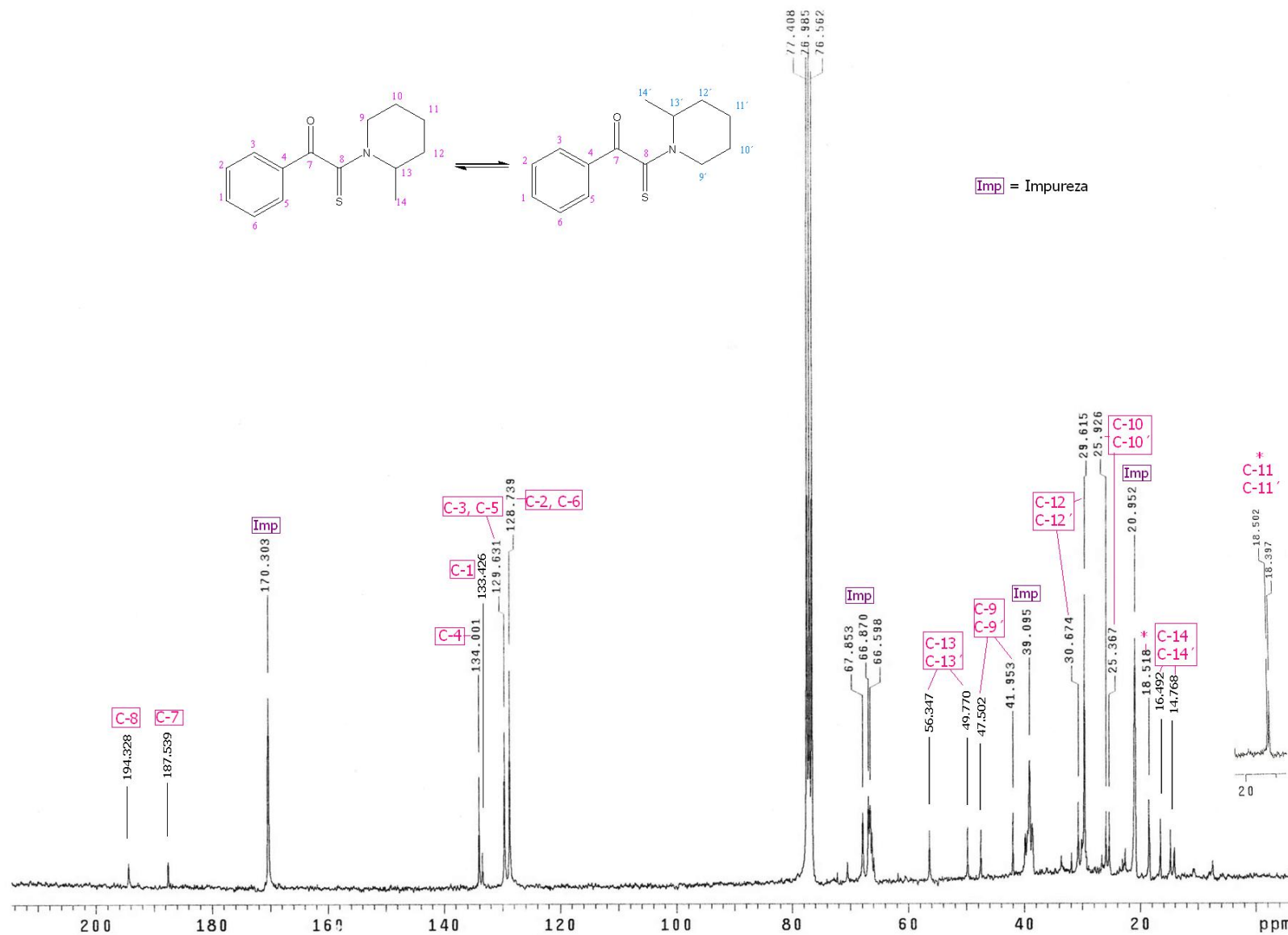
Las señales de la impureza pertenecen a un acetato de cadena larga, debido a que aparece una señal en 170 ppm (grupo carbonilo), señales en 66 y 39 ppm perteneciente a los carbonos de la cadena alquílica del éster y por último en 20.9 una señal perteneciente al grupo metilo del acetato.



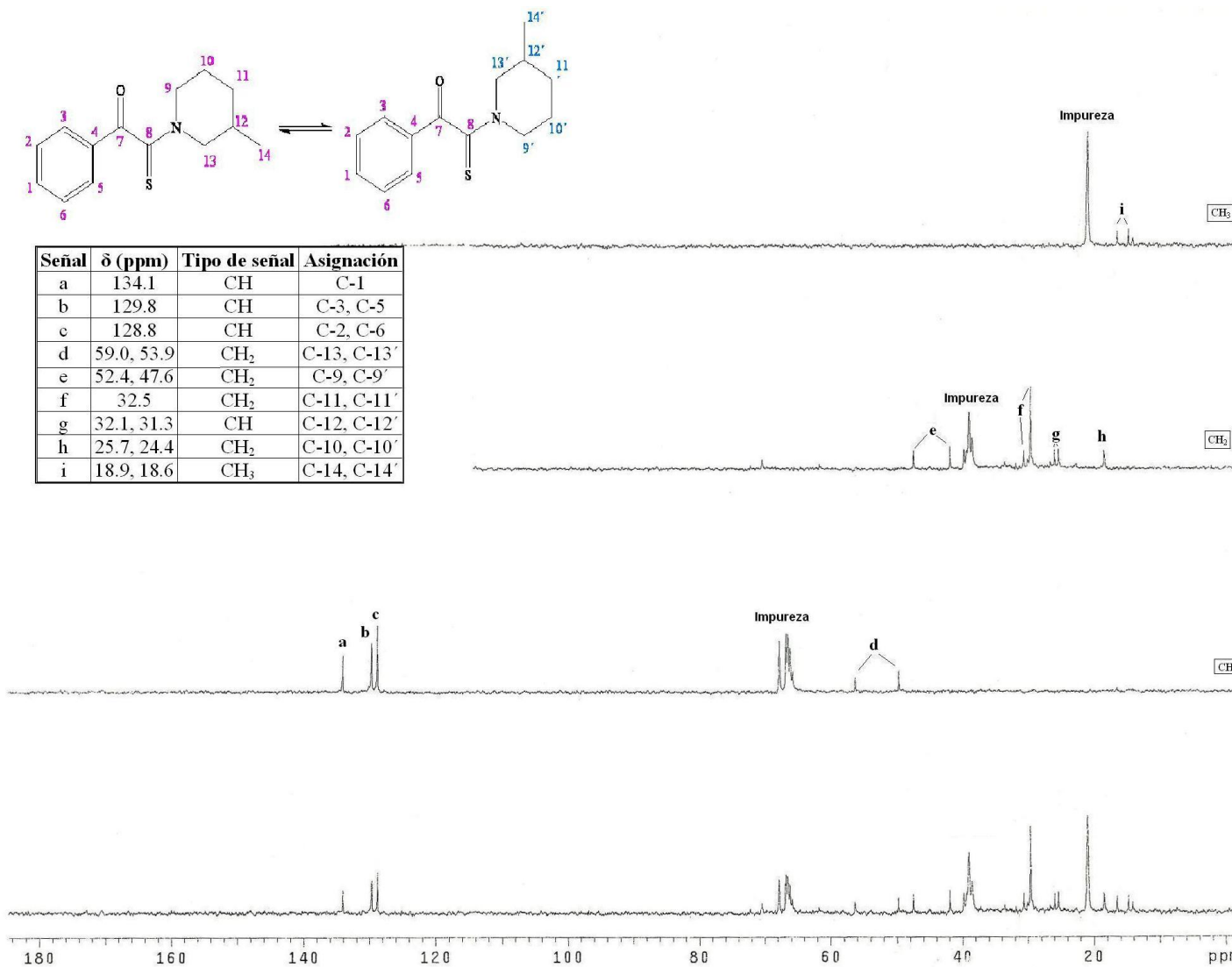
**Espectro 5.** RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 1 (2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ), determinado a 75 MHz.



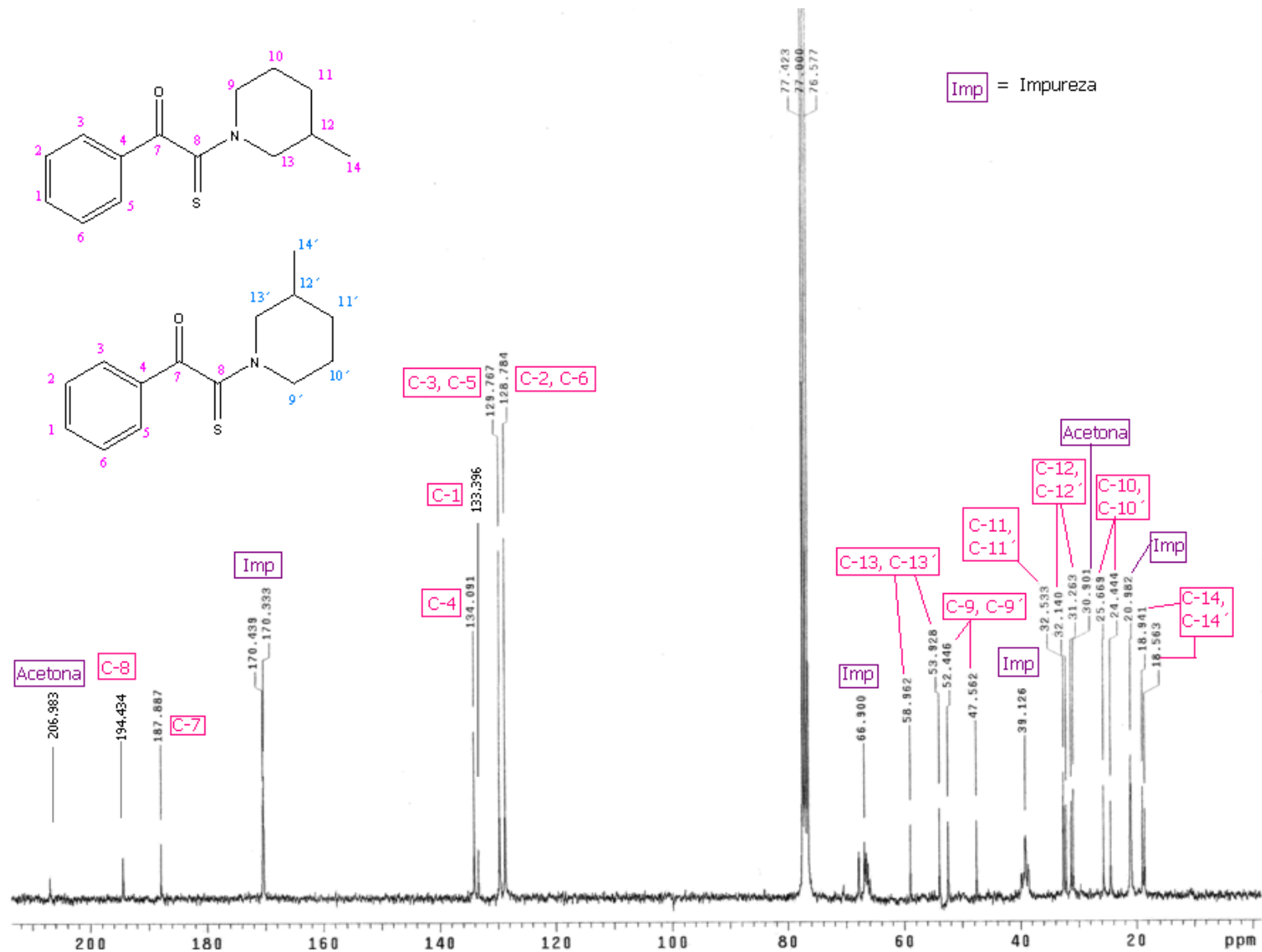
**Espectro 6.** DEPT del compuesto **1** (2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 75 MHz.



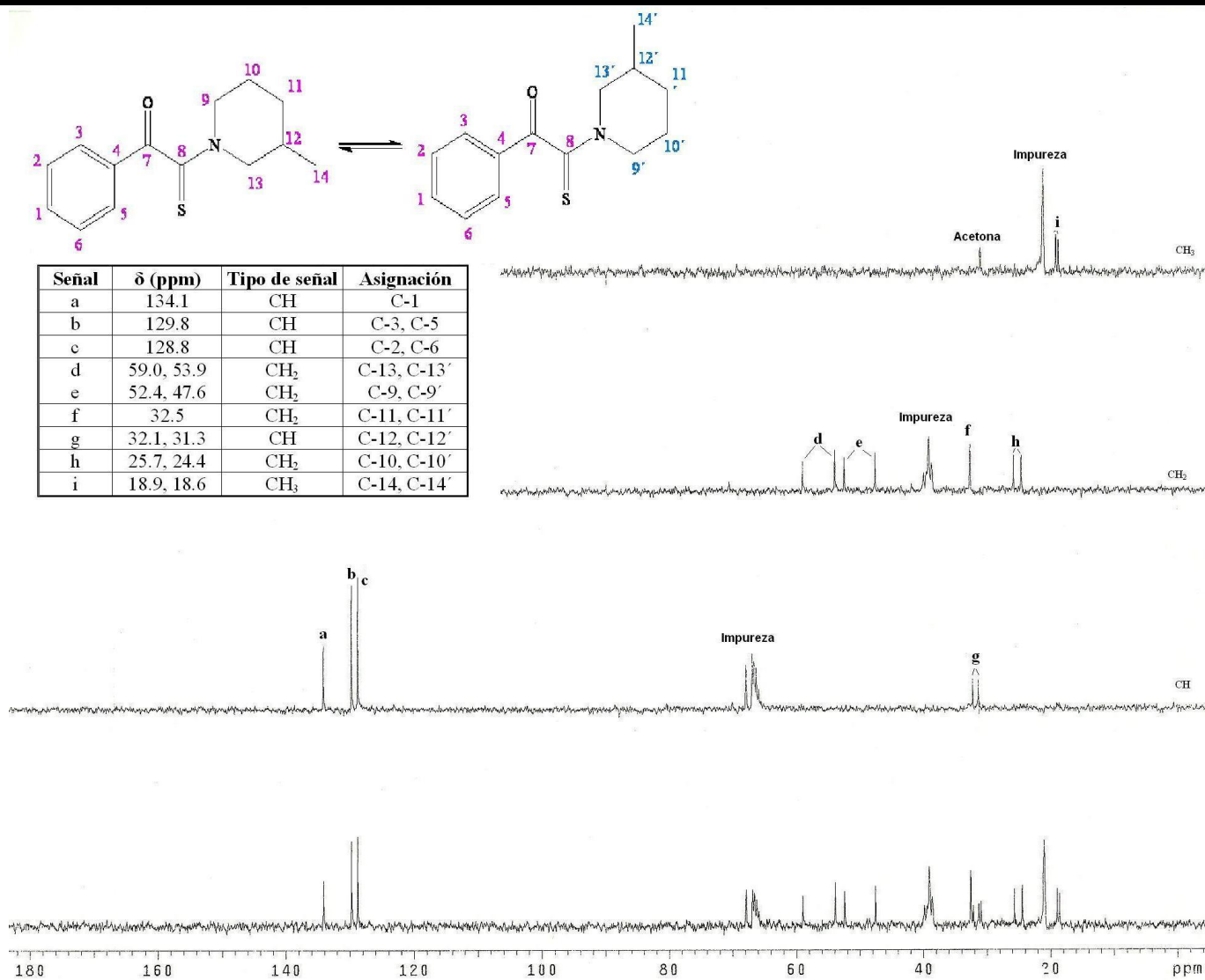
**Espectro 7.** RMN <sup>13</sup>C del compuesto **2** (2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 75 MHz.



**Espectro 8.** DEPT del compuesto **2** (2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 75 MHz.

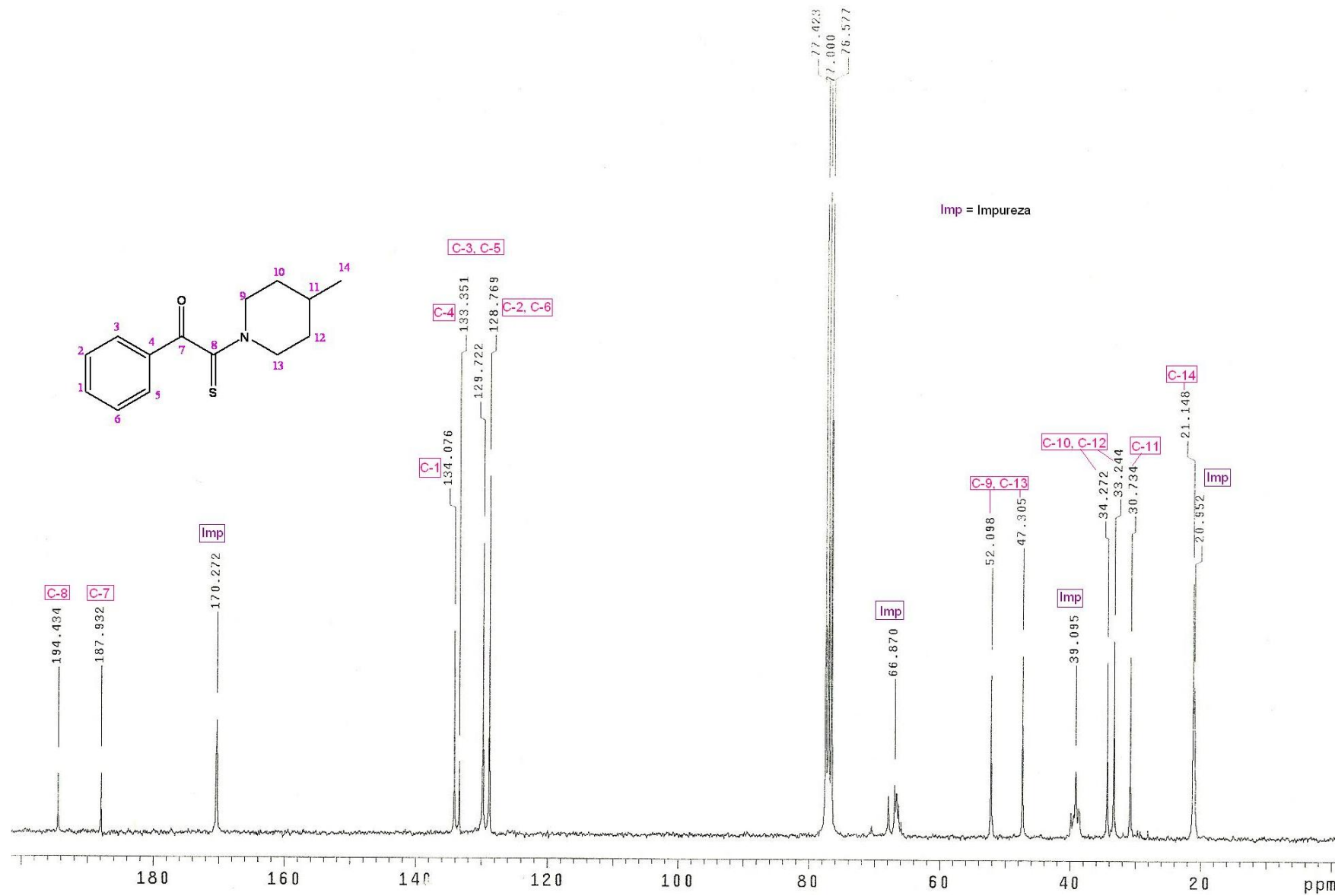


Espectro 9. RMN <sup>13</sup>C del compuesto 3 (2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 75 MHz MHz.

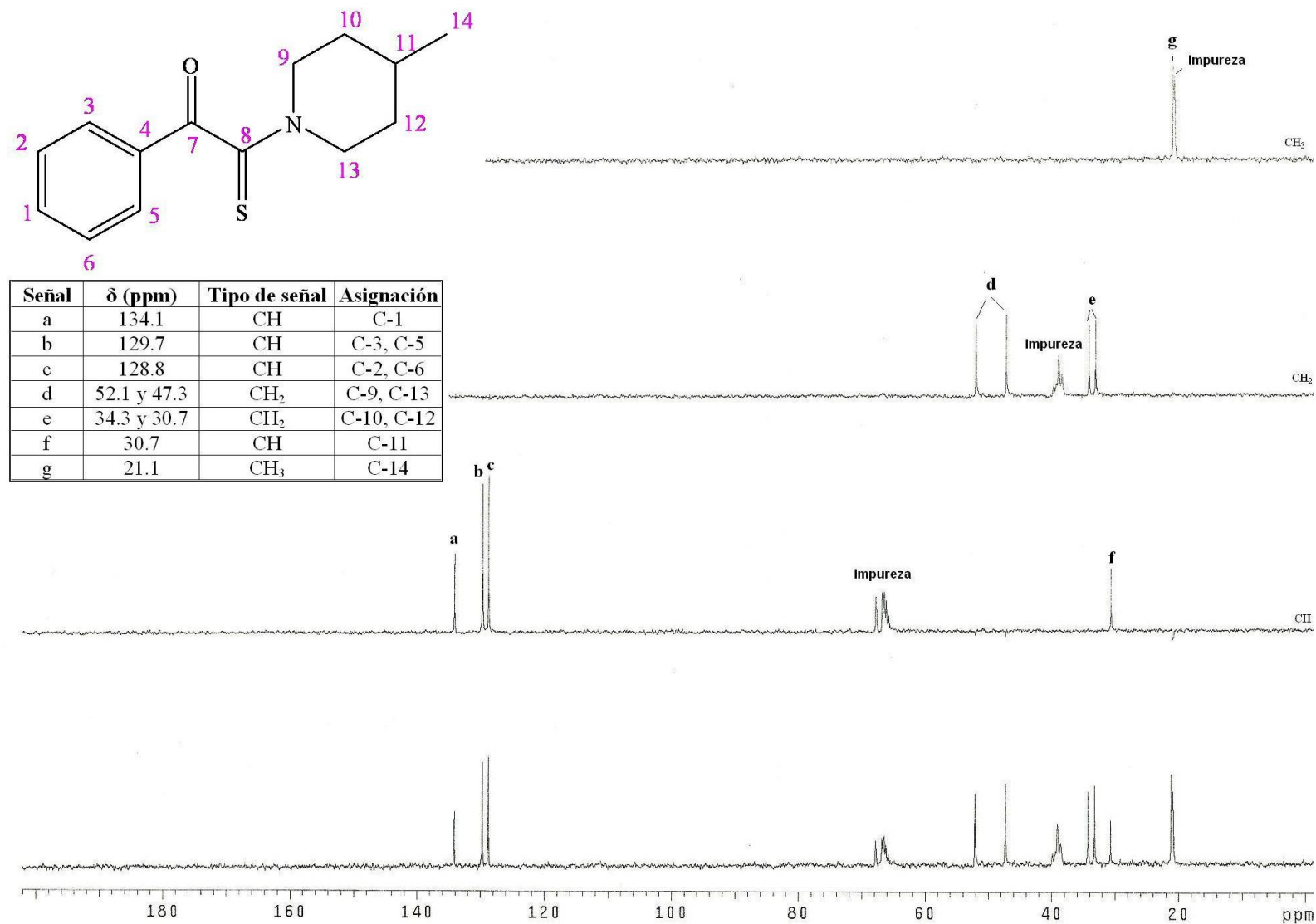


**Espectro 10.** DEPT del compuesto **3** (2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 75 MHz





**Espectro 11.** RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 4 (2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetioamida). ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ), determinado a 75 MHz.

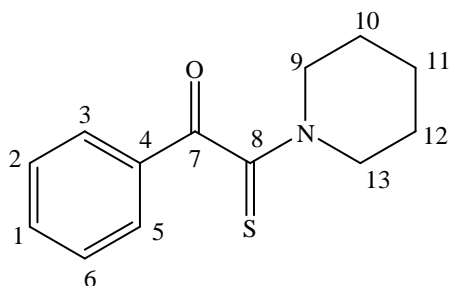


Espectro 12. DEPT del compuesto 4 (2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetioamida). (CDCl<sub>3</sub>/TMS), determinado a 75 MHz.

### Espectrometría de masas por impacto electrónico

Como parte de la identificación y caracterización de las moléculas obtenidas se analizarán los espectros de masas de las alfa-cetotioamidas.

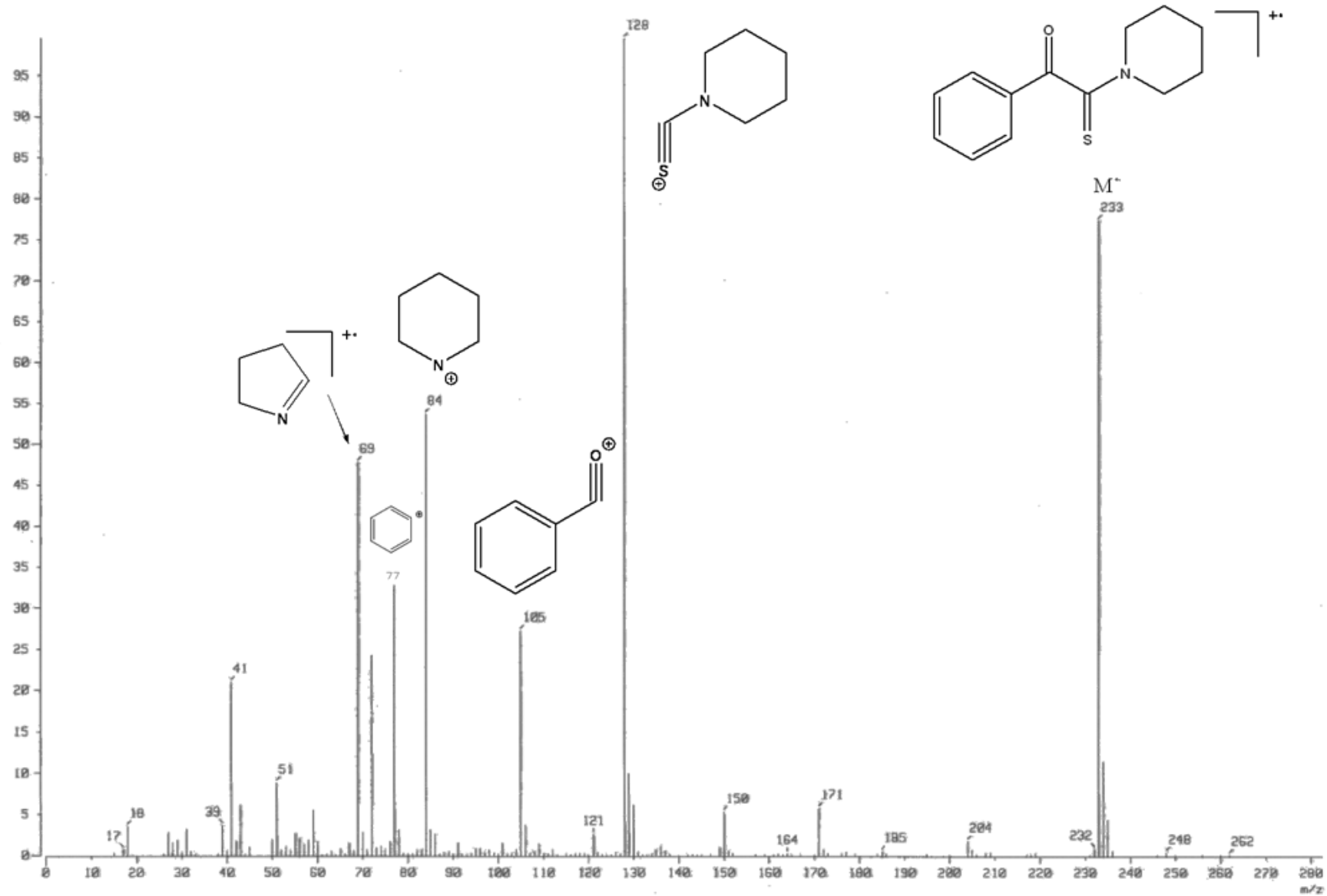
- **Compuesto 1.** *2-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* (Espectro 13)



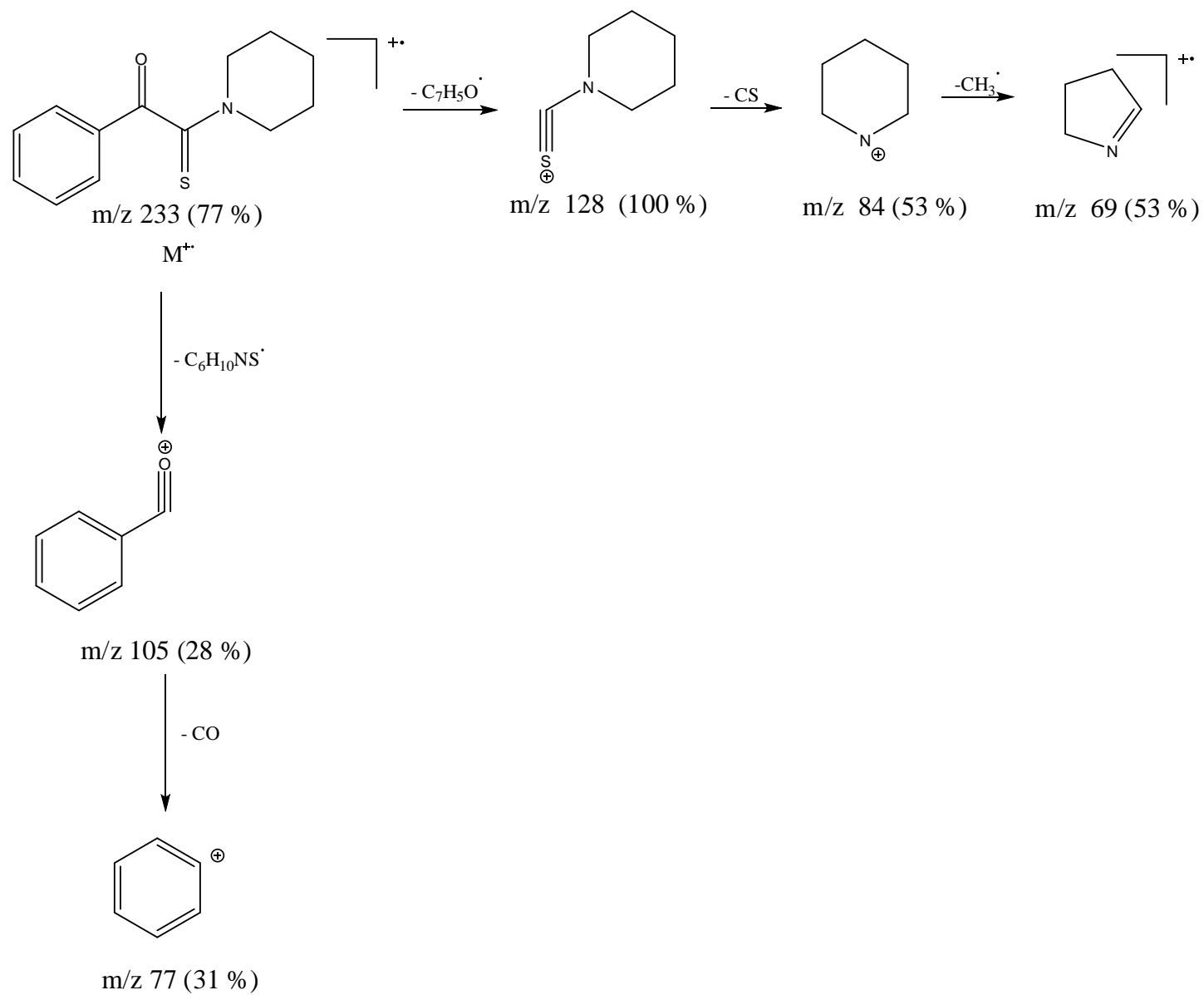
En el espectro de masas de este compuesto es posible identificar al ion molecular ( $M^+$ ) el cual corresponde al peso molecular del compuesto, este cuenta con  $m/z$  de 233 (abundancia relativa de 77%), lo que corresponde al peso molecular del producto esperado.

El pico base tiene una  $m/z$  de 128 y se propone que pertenece al fragmento  $(C_6H_{10}NS)^+$ . Otros fragmentos que se proponen son  $(C_5H_{10}N)^+$ , el cual tiene una  $m/z$  de 84 y una abundancia relativa de 53%. El fragmento  $(C_4H_7N)^+$ , tiene una  $m/z$  de 69 y una abundancia relativa de 48%, en tanto el fragmento  $(C_7H_5O)^+$  tiene una abundancia relativa de 28% y una  $m/z$  105.

En la figura 29 aparece el patrón de fragmentación propuesto del compuesto 1 (*2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida*).

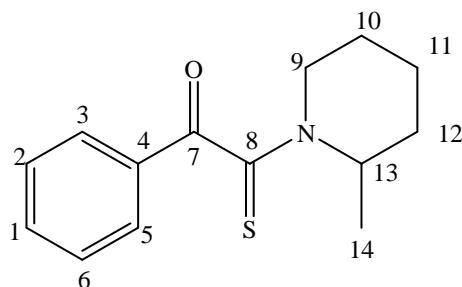


**Espectro 13.** EMIE del **compuesto 1** (2-fenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida)



**Figura 29.** Patrón de fragmentación propuesto del **compuesto 1** (*2-phenil-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida*).

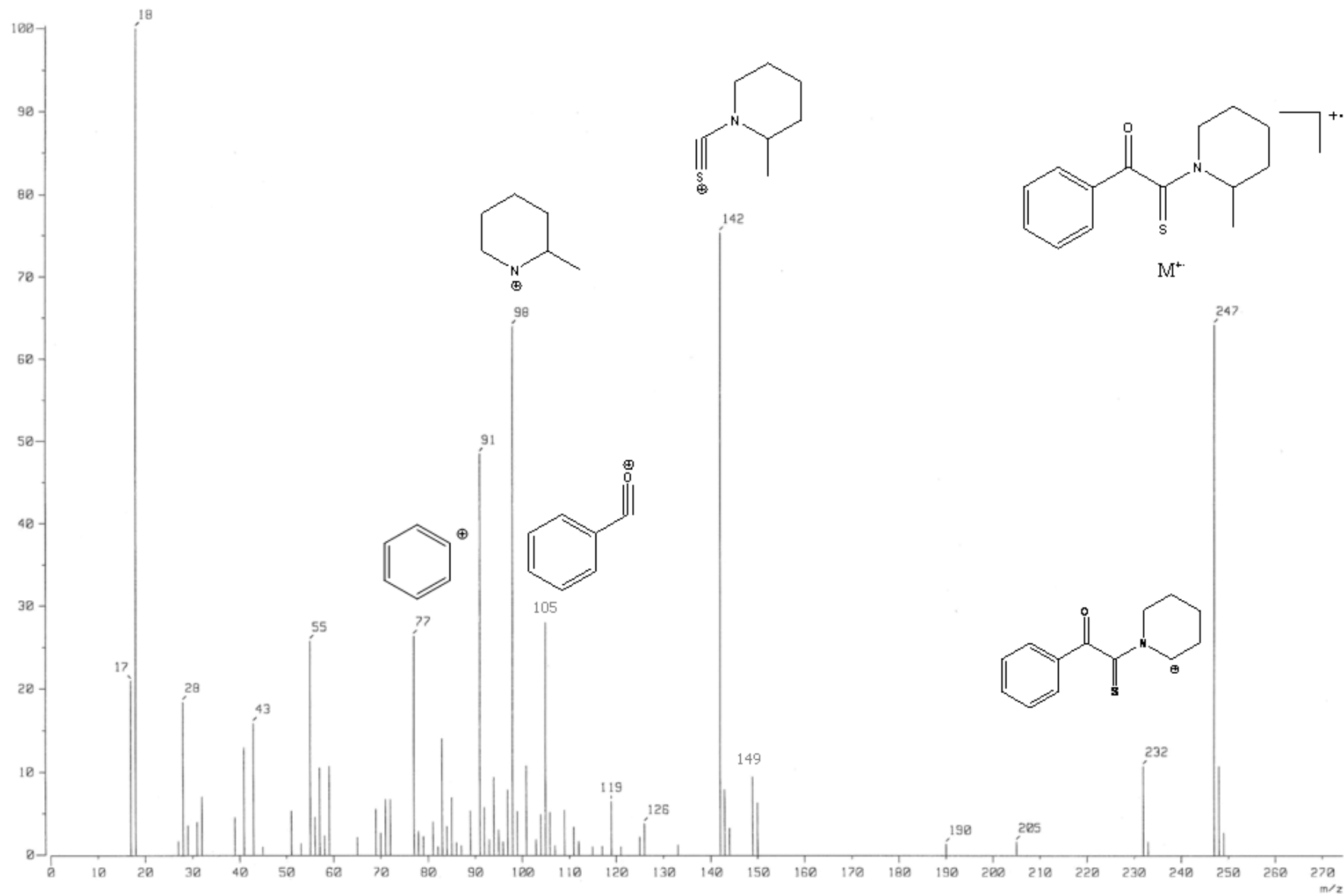
- **Compuesto 2.** *2-Fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* (Espectro 14)



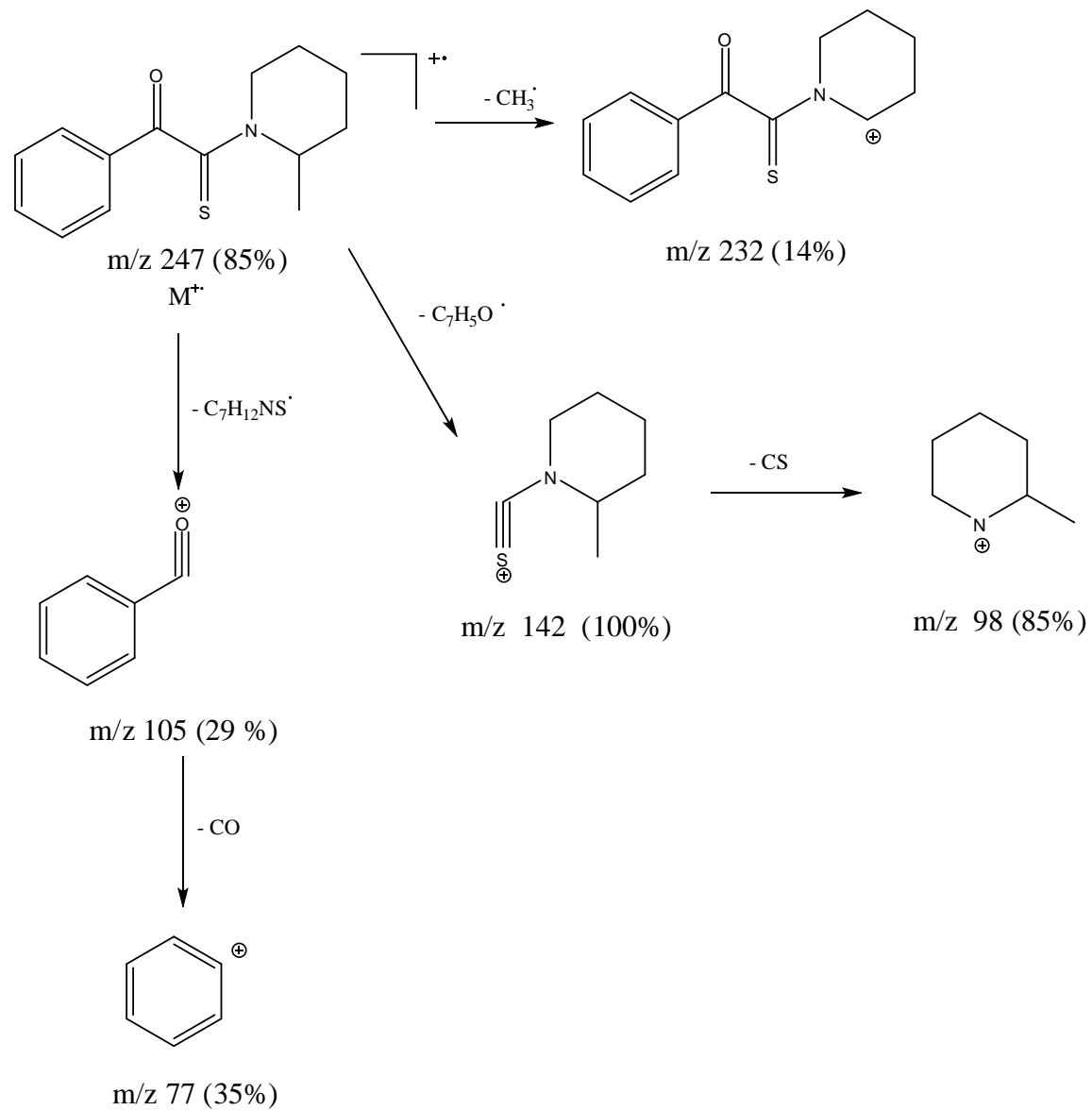
En el espectro de masas de este compuesto es posible encontrar al ion molecular ( $M^+$ ) el cual corresponde al peso molecular del compuesto, este cuenta con  $m/z$  de 247 (abundancia relativa de 65%), lo que corresponde al peso molecular del producto esperado.

Se puede observar en el espectro de masas el pico base que tiene una  $m/z$  de 142 y corresponde al fragmento  $(C_7H_{12}NS)^+$  y que se propone se forma mediante una ruptura equivalente para el compuesto 1, siendo en ambos casos el pico base. Otros fragmentos que se proponen son el fragmento  $(C_6H_{12}N)^+$ , tiene una  $m/z$  de 98 y una abundancia relativa de 85%, en tanto el fragmento  $(C_7H_5O)^+$  tiene una abundancia relativa de 37% y una  $m/z$  105.

En la figura 30 aparece el patrón de fragmentación propuesto del compuesto 2 (*2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida*).



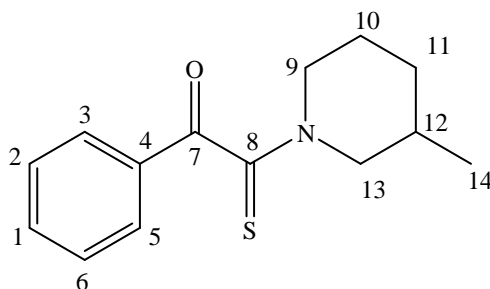
Espectro 14. EMIE del compuesto 2 (2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida)



**Figura 30.** Patrón de fragmentación propuesto del **compuesto 2** (2-fenil-1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida)



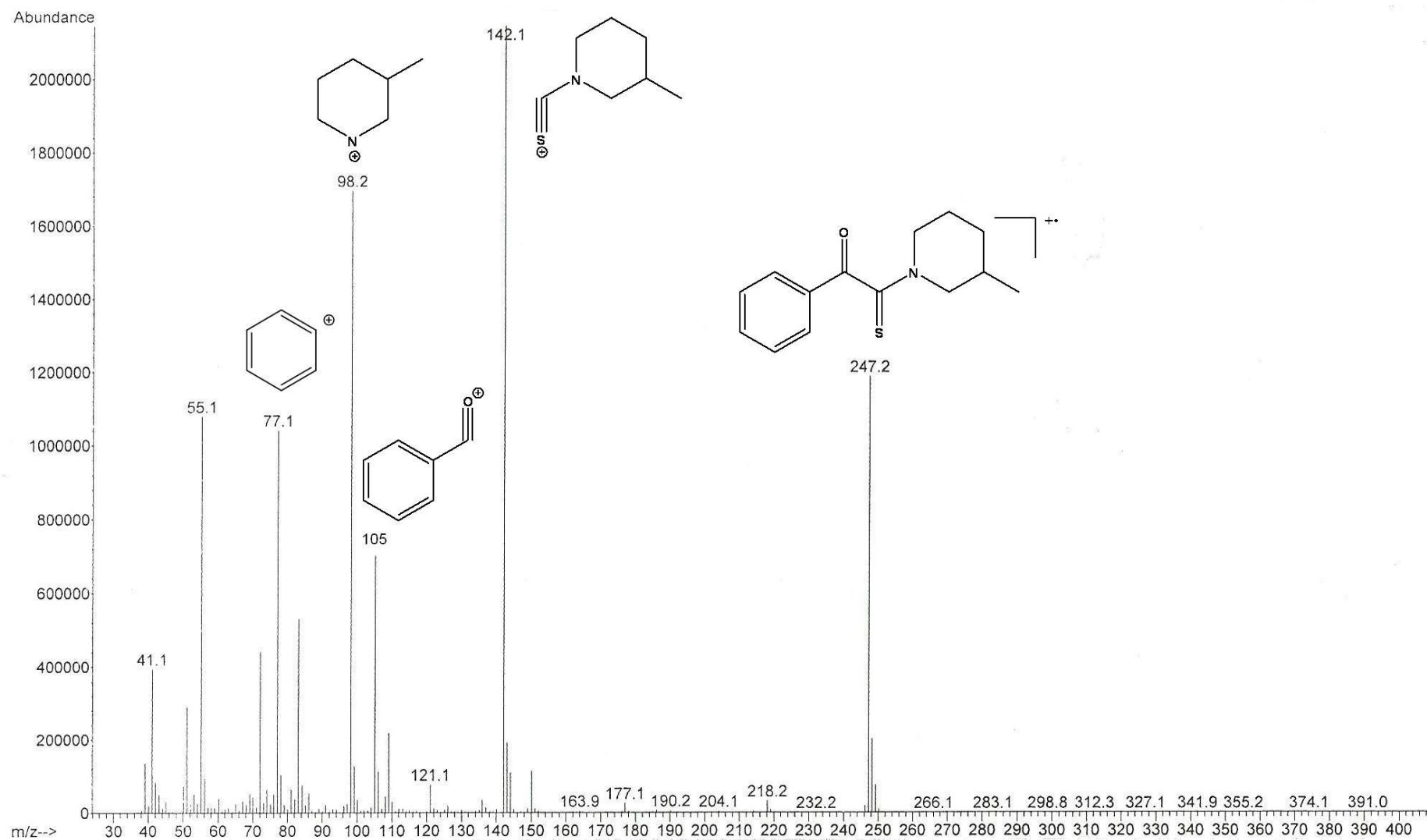
- **Compuesto 3.** *2-Fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* (Espectro 15)



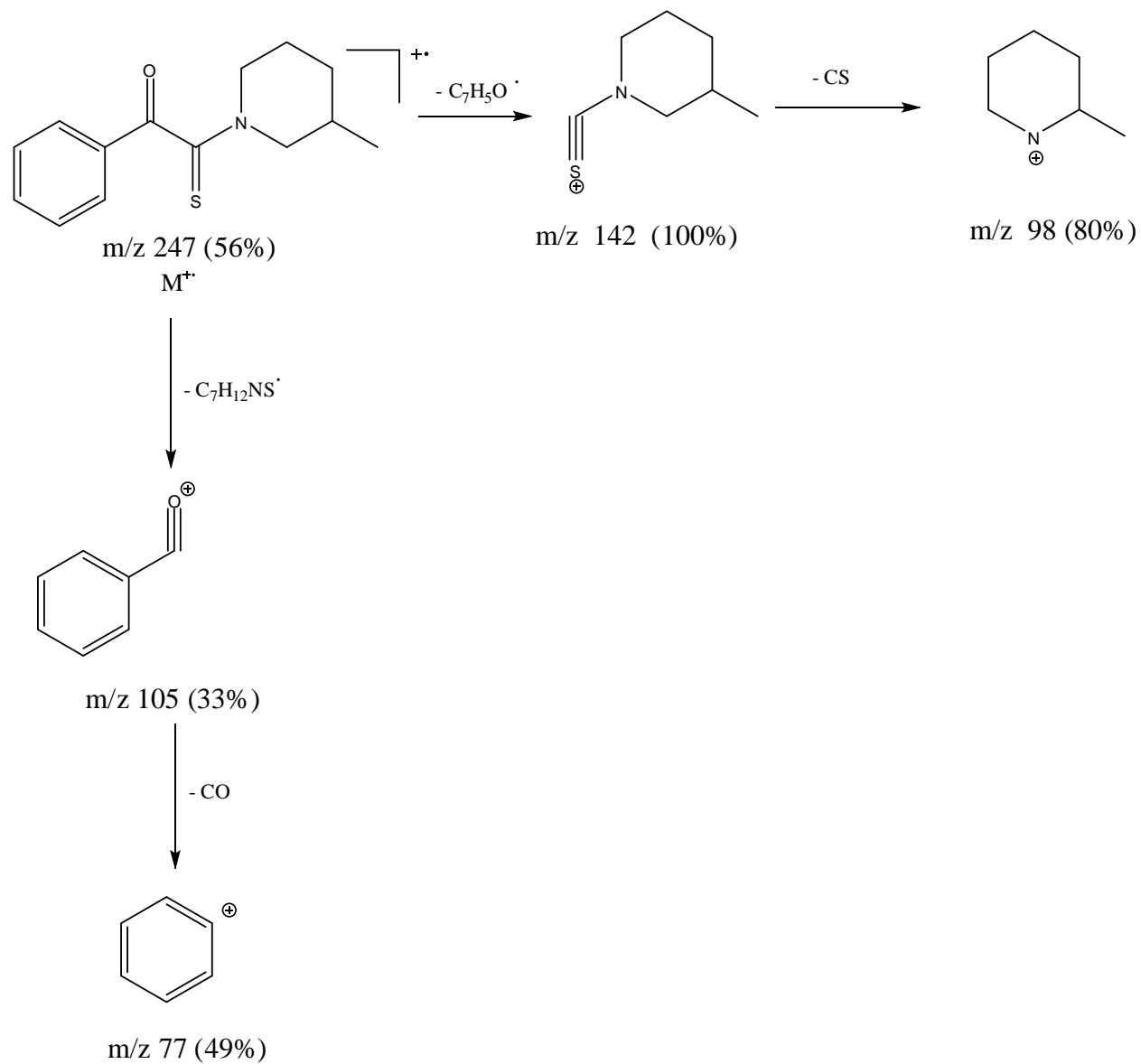
En el espectro de masas es posible identificar el ion molecular ( $M^+$ ) el cual corresponde al peso molecular del compuesto, este cuenta con  $m/z$  de 247 (abundancia relativa de 56%), lo que corresponde al peso molecular del producto esperado.

El pico base tiene una  $m/z$  de 142, éste se propone que pertenece al fragmento  $(C_7H_{12}NS)^+$  como en los compuestos 1 y 2. Se proponen otros fragmentos como  $(C_6H_{12}N)^+$ , que tiene una  $m/z$  de 98 y una abundancia relativa de 80%, en tanto el fragmento  $(C_7H_5O)^+$  tiene una abundancia relativa de 33 % y una  $m/z$  105.

En la figura 31 aparece el patrón de fragmentación propuesto del compuesto 2 (*2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida*).

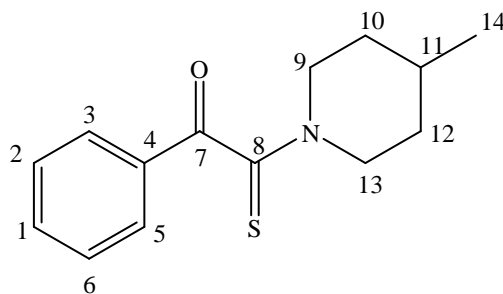


**Espectro 15.** EMIE del compuesto 3 (2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida)



**Figura 31.** Patrón de fragmentación propuesto del **compuesto 3** (2-fenil-1-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida)

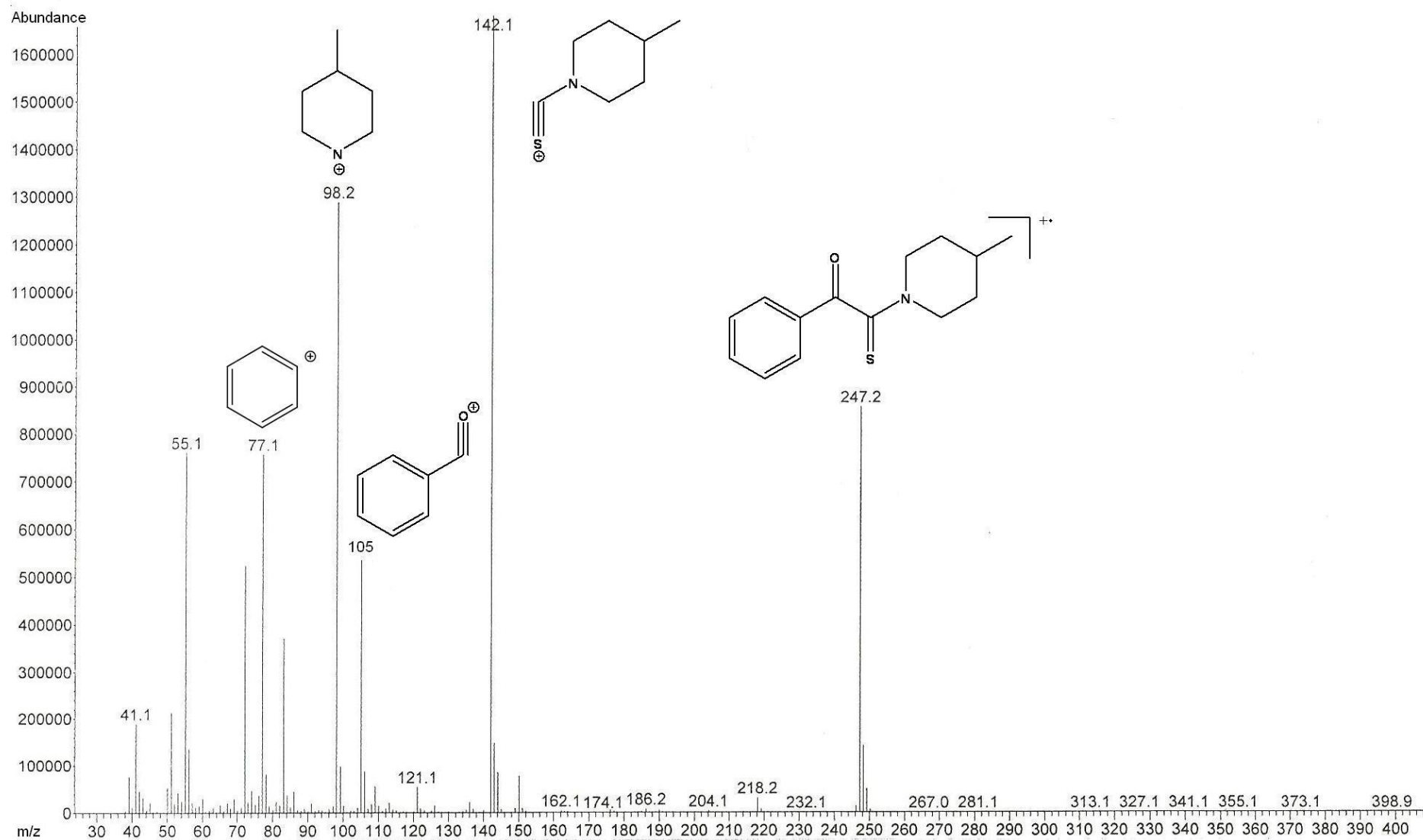
- **Compuesto 4.** *2-Fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.* (Espectro 16)



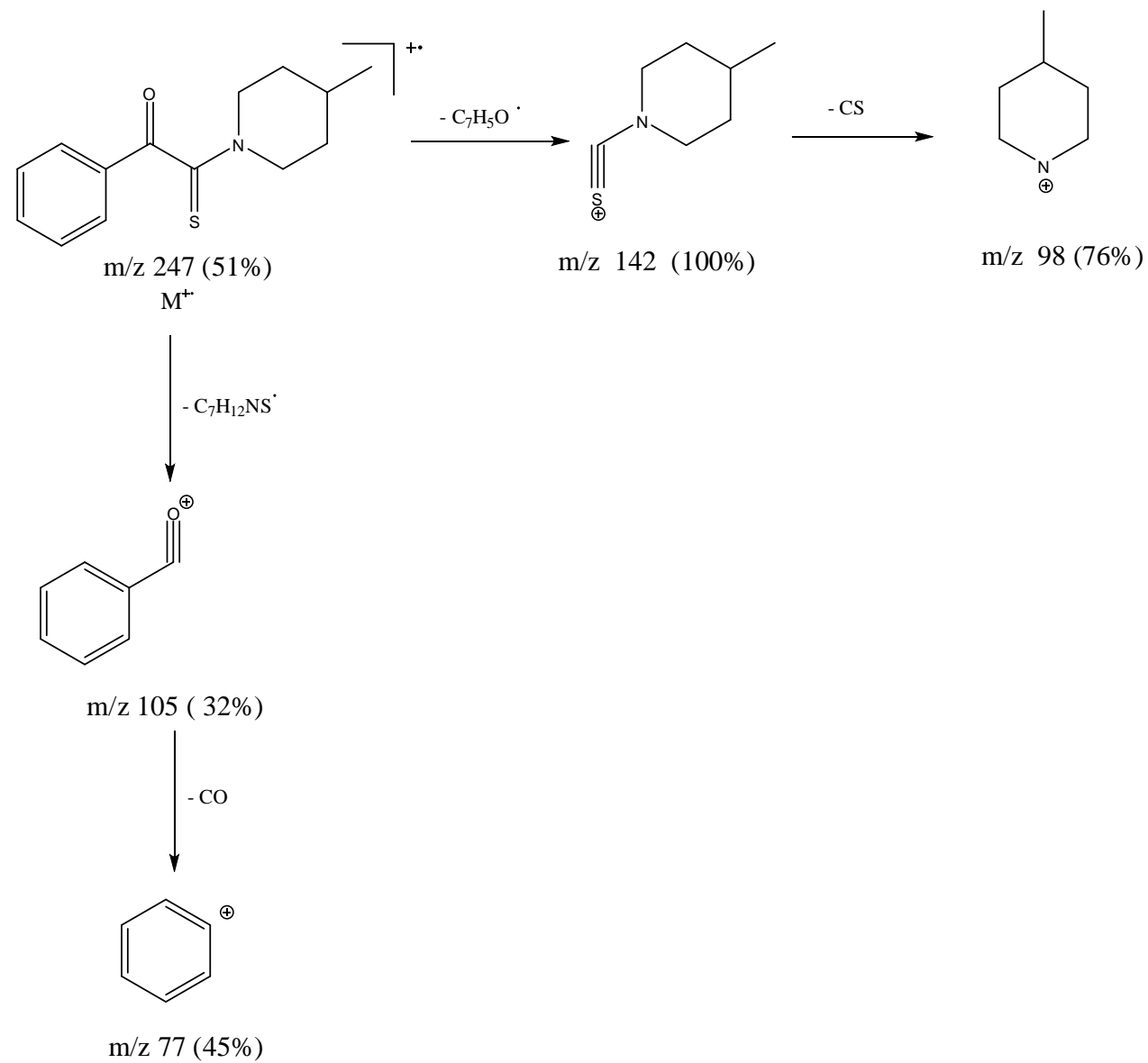
El ion molecular ( $M^+$ ) se identifica a  $m/z$  de 247 (abundancia relativa de 51%) el cual corresponde al peso molecular del producto sintetizado.

El pico base tiene una  $m/z$  de 142, éste se propone que pertenece al fragmento  $(C_7H_{12}NS)^+$  como en los compuestos 1, 2 y 3. Otros picos que se proponen son el fragmento  $(C_6H_{12}N)^+$ , tiene una  $m/z$  de 98 y una abundancia relativa de 76%, y el fragmento  $(C_7H_5O)^+$  tiene una abundancia relativa de 32% y una  $m/z$  105.

En la figura 32 aparece el patrón de fragmentación propuesto del compuesto 2 (*2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida*).



**Espectro 16.** EMIE del compuesto 4 (2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida)



**Figura 32.** Patrón de fragmentación propuesto del **compuesto 4** (*2-fenil-1-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida*)

---

# CONCLUSIONES

---

---

---

## CONCLUSIONES

- Por medio de la reacción entre acetofenona, azufre elemental y una amina heterocíclica (piperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina y 4-metilpiperidina), empleando como catalizador y medio de reacción una arcilla bentonítica (en ausencia de disolventes), así como radiación infrarroja como fuente de energía se obtuvo la correspondiente alfa-cetotioamida.
- La síntesis de los compuestos 1, 3 y 4 se llevó a cabo irradiando la mezcla de reacción con radiación infrarroja por una hora, en forma intermitente obteniendo buenos rendimientos 49-67%. La síntesis del compuesto 2 requirió mayor tiempo de reacción (2 horas y media) obteniendo bajos rendimientos 20%.
- Al utilizar diferentes piperidinas, se determinó el efecto de la sustitución de un hidrógeno de la piperidina por un grupo metilo, observándose que la amina más reactiva corresponde a la 3-metilpiperidina, seguida de la piperidina y 4-metilpiperidina y la amina menos reactiva resulto la 2-metilpiperidina.
- Por último, se purificaron, identificaron y caracterizaron los compuestos sintetizados a través de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  así como espectrometría de masas por impacto electrónico.



---

# PERSPECTIVAS

---

## PERSPECTIVAS

- Realizar cálculos computacionales para soportar el comportamiento y rendimiento obtenido con cada piperidina.
- Optimizar más las condiciones de reacción para incrementar los rendimientos.
- Emplear otras acetofenonas con grupos electroattractores y electrodonadores y realizar un estudio.
- Realizar pruebas de actividad biológica de los compuestos sintetizados.

---

## REFERENCIAS

---

## REFERENCIAS

1. Gómez, J. "Química verde". [http://www.izt.uam.mx/cosmosecm/QUIMICA\\_VERDE.html](http://www.izt.uam.mx/cosmosecm/QUIMICA_VERDE.html).
2. Jagodziński, T. *Chem. Rev.* 2003, Vol. 103. N° 1. p. 197.
3. Krämer, et al. United State Patent. Bayer. 4028409. Dec. 15, 1975.
4. Dean, et al. US Patent Application Publication. Smith-Kline Beecham Corporation. US 2008/0221185 A1. Sep. 11, 2008.
5. Creary, X., Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, Vol. 117. N° 21. p. 5859.
6. Besoain, E. *Mineralogía de arcillas de suelos*. Instituto Interamericano de cooperación para la agricultura. Costa Rica, 1985. 400 p.
7. Domínguez, J. *Las Arcillas: El Barro Noble*. Fondo de Cultura Económica. La Ciencia 109, México D.F., 1992. 96 p.
8. Searle, A. *Refractory Materials*. Griffin Ed. Londres, 1984. 210 p.
9. Briones, C. *Estudio teórico de la actividad catalítica de la montmorillonita*,. Tesis de licenciatura, Química, FES Cuautitlán, UNAM, 2003.
10. Álvarez, C., Aguilar, R., Miranda, R., Penieres, G., Baldovino, O., Gutiérrez, R. *J. Mol. Cat. A. Chem.* 2000, Vol. 164. N° 1-2. p. 85.
11. *Tonsil: Tierras decolorantes superactivas*. Tonsil Mexicana, S. A. de C. V., Puebla, 1979.
12. Cabrera, A., Vázquez, D., Velasco, L., Salmón, M. *J. Mol. Cat.* 1992, Vol. 75. N° 1. p. 101.
13. Penieres, G. *Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes*, Tesis doctoral, Facultad de Química, UNAM, México, 1999.
14. Berry, L., Mason, B., Dietrich R. *Minerology: concepts, descriptions, determinations*. 2<sup>nd</sup>. Ed., W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1983. 630 p.
15. Vargas, M. *Preparación y caracterización de arcillas ácidas y superácidas: algunas aplicaciones*, Tesis doctoral, Facultad de Química, UNAM, México, 2008.
16. Pinnavaia, T. *Science*. 1983, Vol. 220. N° 4595. p. 365.
17. Varma, R. *Green Chem.* 1999, Vol. 43. N° 1. p. 95.
18. Ortego, J., Kowalska, M., Cocke, D. *Chemosphere*. 1991, Vol. 22. N° 8. p. 769.
19. Salmón, M., Penieres, G., Miranda, R., Álvarez, C. *J. Heterocycl Chem.* 1981, Vol. 18. p. 1475.

20. Cano, C., Delgado, F., Córdova, A., Márquez, C., Álvarez, C. *Synth. Commun.* 1988, Vol.18. Nº 16-17. p. 2051.
21. Salmón, M., Ángeles, E., Miranda, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990. Nº 17. p. 1188.
22. Pacheco, B. *Estudio de la reacción del 2-acetiltiofeno con 5-bromoindol en medio heterogéneo y en ausencia de disolvente*, Tesis de licenciatura, Química, FES Cuautitlán, UNAM, 2009.
23. Ramírez, E. *Síntesis en fase heterogénea de compuestos con doble sistema heterocíclico de interés biológico*, Tesis de licenciatura, Química, FES Cuautitlán, UNAM, 2009.
24. Marcelo, A. *Física. Campos y ondas*. Vol. II. México D.F., Wesley, 1995, 957 p.
25. Microsoft Encarta 2009.
26. Smith, R., Jones, F., Chasmar, R. *The detection and measurement of infrared radiation*, Oxford at the Clarendon Press, London, 1958. 85 p.
27. Wilson, E., Decius, J., Cross, P. *Molecular vibrations. The theory of infrared and raman vibrational spectra*. McGraw-Hill Inc., New York, 1995. 373 p.
28. Conn, G., Avery, D. *Infrared methods. Principles and applications*. Academic Press., New York, 1960. 203 p.
29. Penieres, G., Aceves, J., Flores, A., Mendoza, G., García, O. *Heterocycl Commun.* 1997, Vol. 3. Nº 6.p. 507.
30. Sandoval, C. *Síntesis de bisindoles en fase heterogénea empleando una arcilla bentonítica y energía de infrarrojo*, Tesis de Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán, UNAM, 2004.
31. García, F. *Síntesis de 3,3'-Diindolilmetano empleando una arcilla bentonítica y diferentes fuentes de energía (Microondas, infrarrojo y ultrasonido)*, Tesis de Licenciatura, Química, FES Cuautitlán, UNAM, 2005.
32. Penieres, G., Miranda, R., García, J., Aceves, J., Delgado, F. *Heterocycl Commun.* 1996, Vol. 2. p. 401.
33. Penieres, G., Soto, V., Álvarez, C., García, J. *Herocycl Commun.* 1998, Vol 4. Nº 1. p. 31.
34. Landa, M. *Aplicación del método de irradiación infrarroja para la condensación en fase sólida entre el éster malónico y aldehídos aromáticos utilizando una arcilla bentonítica como catalizador*, Tesis de Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán, UNAM, 1993.
35. Alvarado, J. *Síntesis directa de nitrilos a partir de aldehídos y de amidas a partir de cetonas utilizando una bentonita mexicana*, Tesis de Licenciatura, Químico, FES Cuautitlán, UNAM, 1992.
36. Asano, N., et. al. *J. Med. Chem.* 1998, Vol. 41. Nº 14. p. 2565.

37. Hu, X., et. al. *J. Med. Chem.* 2003, Vol. 46. N° 17. p. 3655.
38. Lambert, J., Featherman, S. *Chem. Rev.* 1975, Vol. 75. N° 5. p. 611.
39. Kirk, R., Othmer, D. *Enciclopedia de tecnología química*. Vol. 12. México, Limusa, 1998.
40. Lu, Z., Sun, D., Xu, T., Wan, J.; Xu, L., Chen, K. *Q. Org. Prep. Proced. Int.* 1992, Vol. 24, p. 358.
41. Willgerodt, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887, Vol. 20. p. 2467.
42. Kindler. *Justus Liebgs. Ann. Chem.* 1927, Vol. 265. p. 389.
43. Carlson, R., Lundstedt, T., Shabana R. *Acta chemica Scand. Ser. B.* 1986, Vol. 40. N° B. p. 534.
44. Nooshabadi, et. al. *Tet lett.* 1999, Vol 40. p. 7549.
45. Merz, W. Bayer. US Patent 4113767, 1978.
46. Harris, P., Jackson, A. *J. Sulfur Lett.* 1989, Vol. 10. N° 1. p. 117.
47. Juárez, J. *Nueva ruta sintética de alfa-cetotioamidas con fragmentos heterocíclicos*, Tesis Licenciatura, Química, FES Cuautitlán, UNAM, 2009.
48. Barneto, J. *Estudios teóricos y experimentales sobre la estructura de amidas y proteínas*, Tesis doctoral, Facultad de ciencias, Universidad de Extremadura, 2005.
49. Daintith, J. *Dictionary of chemistry*. Gran Bretaña, Oxford University press, 2000. 586 p.